



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

VALUTAZIONE DELLA
CAPACITÀ DI GUIDA NELLE
DEMENTE DEGENERATIVE

Relatore: Chiar.mo
Prof.ssa Simona Luzzi

Tesi di Laurea di:
Alessandra D'Orazio

A.A. 2019/2020

VALUTAZIONE DELLA CAPACITÀ DI GUIDA NELLE DEMENZE DEGENERATIVE

Sommario

1. INTRODUZIONE	1
1.1. Epidemiologia	4
1.2. Impatto socioeconomico	6
1.2.1. Impatto economico	6
1.2.2. Impatto sociale	7
1.3. Fattori di rischio	9
1.3.1. Ipertensione arteriosa	10
1.3.2. Dislipidemia	12
1.3.3. BMI	12
1.3.4. Diabete	13
1.3.5. Etnia	14
1.3.6. Alcol e fumo	15
1.4. Prevenzione	17
1.4.1. Dieta mediterranea	17
1.4.2. Esercizio fisico	18
1.4.3. Vita sociale	19
1.4.4. Interventi cognitivi	20
1.4.5. Educazione	21
2. ENTITÀ NOSOLOGICHE	23
2.1. Cause di demenza	24
2.2. Malattia di Alzheimer (AD)	27
2.1.1. Epidemiologia	27
2.1.2. Eziopatogenesi	28
2.1.3. Neuropatologia	29
2.1.4. Sintomatologia	31
2.1.5. Diagnosi	32
2.1.6. Trattamento	35

2.3. Demenza vascolare	37
2.2.1. Epidemiologia	37
2.2.2. Eziopatogenesi	37
2.2.3. Neuropatologia	38
2.2.4. Sintomatologia	40
2.2.5. Diagnosi	42
2.2.6. Trattamento	43
2.4. Demenza a corpi di Lewy (DLB)	44
2.5. Idrocefalo normoteso	46
2.4.1. Sintomatologia	46
2.4.2. Eziologia	46
2.4.3. Neuropatologia	47
2.4.4. Diagnosi	47
2.4.5. Trattamento	48
2.6. Demenza fronto-temporale (FTD) e malattia di Pick	49
2.5.1. Epidemiologia	49
2.5.2. Eziologia	49
2.5.3. Neuropatologia	50
2.5.4. Sintomatologia	50
2.5.5. Trattamento	51
2.7. Malattia di Parkinson (PD)	52
2.6.1. Epidemiologia	52
2.6.2. Eziopatogenesi	53
2.6.3. Neuropatologia	54
2.6.4. Fisiopatologia	56
2.6.5. Sintomatologia	58
2.6.6. Diagnosi	65
2.6.7. Trattamento	66
2.8. Parkinsonismi degenerativi atipici	72
2.8.1. Atrofia multisistemica (MSA)	72
2.8.2. Degenerazione cortico-basale (CBD)	76
2.8.3. Paralisi sovranucleare progressiva (PSP)	79
2.8.4. Malattia da corpi di Lewy diffusa (DLBD)	83

2.8.5. Mild cognitive impairment (MCI)	83
3. CAPACITÀ DI GUIDA NELLE DEMENZE	86
3.1. Capacità di guida nelle demenze in letteratura	86
3.1.1. La guida è un compito complesso.....	87
3.1.2. L'insorgenza e la gravità della demenza sono difficili da definire	89
3.2. Compromissione capacità di guida nei vari tipi di demenza.....	92
3.2.1. Malattia di Alzheimer e capacità di guida.....	94
3.2.2. Demenza vascolare (VaD) e capacità di guida	96
3.2.3. Demenza frontotemporale (FTD) e capacità di guida	97
3.2.4. Demenza a corpi di Lewy (DLB) e capacità di guida	99
3.2.5. Malattia di Parkinson e capacità di guida.....	99
3.3. Conseguenze post-cessazione guida	101
3.3.1. Conseguenze sul paziente affetto da demenza.....	101
3.3.2. Conseguenze sul caregiver.....	102
4. SCOPO DEL LAVORO	103
5. MATERIALI E METODI.....	105
5.1. Popolazione arruolata nello studio	105
5.2. Caratteristiche demografiche dei soggetti esaminati.....	107
5.2.1. Malattia di Alzheimer (AD).....	107
5.2.2. Atrofia corticale posteriore (PCA).....	107
5.2.3. Demenza fronto-temporale (FTD)	107
5.2.4. Demenza semantica (SD)	107
5.2.5. Demenza a corpi di Lewy (LBD).....	108
5.2.6. Controlli sani (HC).....	108
5.3. Batteria	110
5.3.1. Batteria somministrata a soggetto esaminato	110
5.3.2. Batteria somministrata a caregiver del soggetto.....	134
6. RISULTATI.....	143
6.1. Risultati dei comportamenti	143
6.1.1. Analisi delle risposte dei gruppi	143
6.1.2. Analisi degli errori	193
7. DISCUSSIONE	223
7.1. Batteria paziente	226

7.1.1.	Malattia di Alzheimer	226
7.1.2.	Atrofia corticale posteriore	226
7.1.3.	Demenza fronto-temporale.....	227
7.1.4.	Demenza semantica.....	228
7.1.5.	Demenza a corpi di Lewy	229
7.2.	Batteria caregiver	230
7.2.1.	Malattia di Alzheimer	230
7.2.2.	Atrofia corticale posteriore	230
7.2.3.	Demenza fronto-temporale.....	231
7.2.4.	Demenza semantica.....	232
7.2.5.	Demenza a corpi di Lewy	233
8.	CONCLUSIONI.....	236
9.	BIBLIOGRAFIA.....	238
10.	RINGRAZIAMENTI	259

1. INTRODUZIONE

L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) definisce la demenza, una sindrome – più frequentemente di natura cronica o progressiva – in cui si verifica un deterioramento delle funzioni cognitive più importante di quello che potrebbe essere atteso dal semplice invecchiamento.

Affligge la memoria, la capacità di pensiero, l'orientamento, la comprensione, il calcolo, le capacità di apprendimento, il giudizio. (*A public health priority*, n.d.)

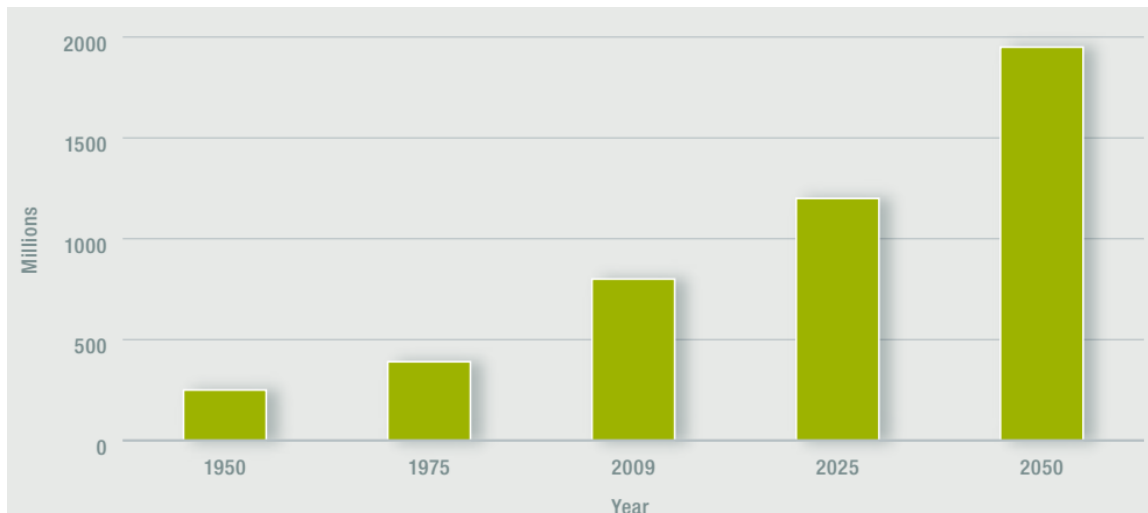
La demenza è una condizione impegnativa non solo per il paziente affetto, ma anche per i loro caregivers e la loro famiglia. (Adler, Rottunda, Rasmussen, & Kuskowski, 2000)

Ad oggi, è una delle principali cause di disabilità al mondo, sia nei paesi industrializzati sia in quelli in via di sviluppo, in virtù dell'invecchiamento delle popolazioni.

Si prevede infatti che il dibattito su età di guida e sicurezza di conducente e utenti della strada si intensificherà, dato che, negli ultimi 40 anni la percentuale di persone con patente di guida è aumentata – con aumento maggiore per le donne piuttosto che per gli uomini.

Questo fatto è correlato più che altro al cambiamento demografico che si è instaurato negli ultimi anni. Infatti, tra il 1975 e il 2018, la percentuale di persone di età pari o superiore a 70 anni è aumentata dal 15% al 67%. (Department for Transport, 2017)

Si stima che la popolazione mondiale con età superiore a 60 anni sarà di circa 2 bilioni. (*A public health priority*, n.d.)



(A public health priority, n.d.)

Questo cambiamento demografico ha comportato un aumento considerevole dei conducenti anziani.

Nel Regno Unito l'81% delle persone tra i 60 e i 69 anni e il 62% degli over 70 nel possiedono una patente di guida. (Transport, 2011)

La guida è un'attività significativa della vita quotidiana e la modalità preferita di trasporto tra gli anziani. (David B. Carr & O'Neill, 2015)

Idealmente, il sistema di trasporto pubblico, compresi autobus, treni e navette, potrebbe fornire un'alternativa alla guida per gli anziani. Tuttavia, circa il 40% degli anziani nelle aree rurali non ha accesso ai servizi di trasporto pubblico e un altro 25% ha un accesso trascurabile. (Freeman, Gange, Muñoz, & West, 2006)

Inoltre, mentre i soggetti anziani con altre disabilità (ad es. malattie cardiovascolari, condizioni muscolo-scheletriche, disturbi della vista) possono passare ad altre modalità di trasporto in maniera del tutto autonoma – trasporti pubblici – i soggetti con demenza in genere necessitano di un caregiver che viaggi con loro, poiché questi soggetti avvertono spesso una mancanza di

orientamento. (Taylor&Tripodes,2001)

Uno studio stima che le persone anziane usano trasporti pubblici solo per il 2-3 % dei loro viaggi. (Pucher & Renne, 2003)

Alcuni sottogruppi di anziani possono essere più suscettibili rispetto ad altri a problemi di trasporto dopo aver rinunciato alla guida.

Infatti, uno studio condotto su persone anziane affette da demenza che avevano recentemente rinunciato alla guida, ha rivelato che coloro che non erano sposati o che non avevano altri conducenti autorizzati in famiglia, avevano maggiore probabilità di riportare problemi di trasporto. (Taylor & Tripodes, 2001)

Altre popolazioni che potrebbero essere più suscettibili a problemi di trasporto sono quelle che abitano nelle zone rurali, dove potrebbe esservi un inadeguato trasporto pubblico. (Freeman et al., 2006)

Purtroppo, ad oggi, si riscontra ancora mancanza di consapevolezza e di riconoscimento della malattia, con conseguente stigmatizzazione, ostacoli alla diagnosi e alle cure, impatto fisico, economico e psicologico su caregiver, famiglie e società.

1.1. Epidemiologia

Nel 2005, l'Alzheimer Disease International [ADI] ha incaricato un gruppo di esperti di esaminare tutti i dati epidemiologici disponibili e di raggiungere così una stima consensuale sulla prevalenza in ciascuna delle 14 regioni dell'OMS. (Prince et al., 2013)

Lo studio ha stimato 24,3 milioni di persone affette da demenza nel 2001, il 60% delle quali vive in paesi a basso-medio reddito (LMIC). Ogni anno sono stati previsti 4,6 milioni di nuovi casi di demenza, con numeri che quasi raddoppiano ogni 20 anni per raggiungere 81,1 milioni entro il 2040. Queste stime sono state descritte come "provvisorie", dato che i dati di prevalenza mancavano in molte regioni del mondo. (Prince et al., 2013)

La copertura è stata buona in Europa, Nord America e nei paesi più sviluppati dell'Asia e del Pacifico. Numerosi studi sono stati condotti in India e Cina, ma le stime erano troppo poche e troppo variabili per fornire una visione d'insieme coerente per questi paesi di vasta area. Carenza di studi epidemiologici è stata riscontrata per America Latina(蔵野信, 2002), Africa (Hendrie et al., n.d.), Russia, Medio Oriente e Indonesia. Questo ha comportato una bassa stima di prevalenza in base all'età in queste regioni piuttosto che in quelle sviluppate del nord. (Hendrie et al., n.d.) (Chandra et al., 1998)

Nel 2013 sono state calcolate nuovamente queste stime che risultano essere 48,1 milioni per il 2020 e 90,3 milioni per il 2040. Da questo dato si può riscontrare che le nuove stime sono superiori di circa il 10% rispetto alle precedenti, e questo è dovuto principalmente al fatto che sono riusciti ad

includere nello studio molte più regioni; questo ha portato un aumento della prevalenza stimata soprattutto in:

- Asia meridionale
- Europa Occidentale
- Regioni latinoamericane. (Prince et al., 2013)

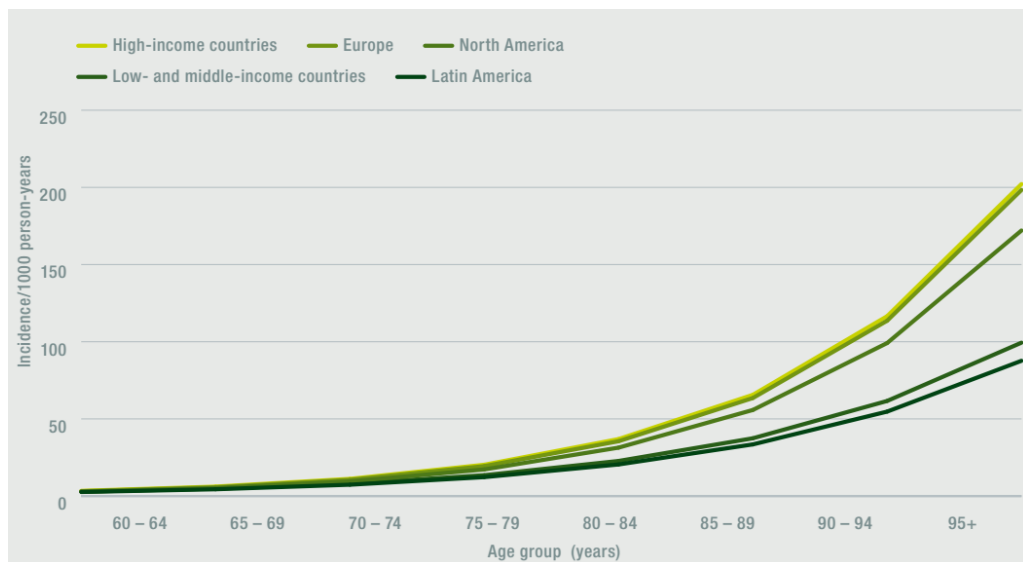


Figura 1 Stime di una meta-analisi sulla prevalenza di demenza (%) (A public health priority, n.d.)

Per quanto concerne la realtà italiana, i tassi di prevalenza sono il 3,5% nei soggetti tra i 70 e i 74 anni, 33% tra 85 e 90 anni e 57% sopra i 90 anni; l'incidenza è circa l'1% nei soggetti di età superiore ai 65 anni. (B. Bergamasco, 2007)

1.2. Impatto socioeconomico

1.2.1. Impatto economico

La patologia in questione non ha solamente un impatto sanitario, al contrario di quanto si potrebbe pensare ad un'inattenta analisi. Correlata ad essa, infatti, sono stati definiti i costi pro-capite, suddivisibili in tre sottocategorie:

- costi medici diretti;
- costi diretti dell'assistenza sociale (come l'assistenza in case di cura);
- costi diretti dell'assistenza non retribuita (ovvero, assistenza informale).

In tutto il mondo, il costo combinato dell'assistenza per la demenza nel 2015 è stimato a 818 miliardi di dollari, con un aumento di 214 miliardi di dollari rispetto a quello del 2010.

In particolare, nei Paesi ad alto tenore economico, la maggior parte dei costi sono rappresentati dall'assistenza non retribuita (45%) e dall'assistenza sociale (40%), mentre i costi medici diretti rappresentano il restante 15%. Invece, nei Paesi economicamente meno sviluppati, vige un divario ancora maggiore, in quanto i costi diretti rappresentano una percentuale ancora minore, a favore dei costi dell'assistenza non retribuita e dell'assistenza sociale. (*A public health priority*, n.d.)

Negli ultimi anni, la distribuzione della spesa è cambiata in maniera

esigua; infatti, oltre il 90% delle spese per l'assistenza sono sostenute da paesi ad alto reddito, nonostante la maggior parte delle persone affette da demenza si trovino in paesi a basso e medio reddito. Sulla base dei previsti aumenti di prevalenza, si stima che il costo globale della demenza salirà a oltre 1 trilione di dollari nel 2030. (Pratchett, 2015)

Il sostegno sociale universale attraverso pensioni e sistemi assicurativi potrebbe fornire protezione a questo gruppo vulnerabile.

Il riconoscimento formale dei diritti delle persone con demenza e dei loro caregiver attraverso processi legislativi e regolamentati, contribuirà a ridurre le pratiche discriminatorie. (*A public health priority*, n.d.)

1.2.2. Impatto sociale

L'intera narrativa che circonda la demenza costruisce socialmente la nostra comprensione della condizione e di ciò che potremmo essere in grado di fare.

Allo stato dei fatti, purtroppo, non vi sono ancora conoscenze adeguate atte ad impedire la progressione della malattia o la sua cura.

Nel frattempo, però, la società potrebbe imparare da iniziative e studi esistenti a migliorare la qualità della vita di questi pazienti. L'obiettivo della strategia è quello di garantire che vengano apportati miglioramenti significativi in tre aree chiave:

- migliore consapevolezza;
- diagnosi e intervento precoce;

- maggiore qualità delle cure. (Morgan, 2018)

Questa strategia non è atta ad apportare benefici al singolo, ma può avere ottimi risvolti a livello economico per l'intera società. Per quanto concerne la demenza, è stato notato come un cambiamento di focus da uno meramente medico o orientato alla sola malattia, a uno che ponga come centro le interazioni sociali del paziente, (Murray, Boyd, & Carolina, 2009) ha necessità di porre l'accento su aspetti che sono passati inosservati nella ricerca, come le differenze del capitale sociale, le risorse sociali e le circostanze sociali. (St. Johny & Montgomery, 2010)

Per cercare di rendere questo studio possibile, è stato avviato il progetto "The Improving the experience of Dementia and Enhancing Active Life" (IDEAL), che si prende in carico il peso di valutare come i fattori sociali e psicologici possano influenzare le possibilità di vivere bene con una demenza. Identifica inoltre quali cambiamenti potrebbero essere attuati a livello individuale e comunitario.

Questi ed altri progetti simili stanno riconoscendo che la vita non si ferma con una diagnosi di demenza: con il giusto supporto, vivere bene è possibile.

Persone che convivono con la demenza possono continuare a vivere bene: la vita non ha bisogno, né dovrebbe, finire con una diagnosi. (Morgan, 2018)

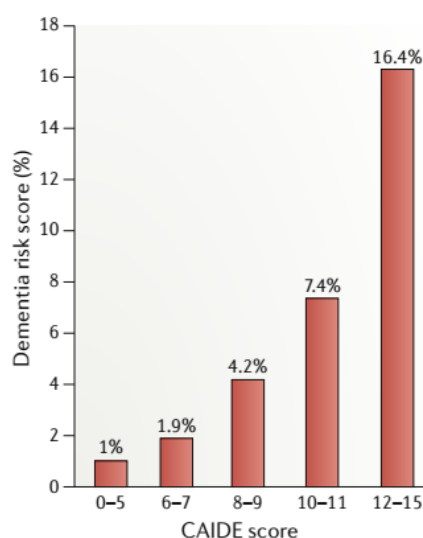
1.3. Fattori di rischio

Date le limitazioni imposte dai trattamenti odierni, risulta fondamentale una forma di prevenzione primaria nei confronti della demenza. La frequente ricorrenza di fattori di rischio e di fattori protettivi per la demenza e la crescente attenzione sugli stadi pre-sintomatici e sintomatici precoci della sindrome, hanno stimolato lo sviluppo di punteggi di rischio per stimare il rischio complessivo di demenza negli individui. Questi punteggi si basano sull'aggregazione di diversi fattori (Imtiaz, Tolppanen, Kivipelto, & Soininen, 2014) (Alina Solomon & Soininen, 2015) e possono essere utilizzati per andare ad identificare le persone che potrebbero beneficiare di interventi preventivi, che mirano a mitigare i fattori di rischio legati allo stile di vita.

La maggior parte di questi punteggi sono stati sviluppati sulla base di dati provenienti da studi osservazionali. Tra questi riscontriamo il CAIDE, il quale è stato validato in diverse popolazioni e si basa su fattori di rischio facilmente reperibili al fine di prevedere il rischio di sviluppare demenza entro 20 anni. (Sindi et al., 2015)

The CAIDE dementia risk score

Risk factor		Points
Age	<47 years	0
	47–53 years	3
	>53 years	4
Education	≥10 years	0
	7–9 years	2
	<7 years	3
Sex	Female	0
	Male	1
Blood pressure	≤140 mmHg	0
	>140 mmHg	2
BMI	≤30 kg/m ²	0
	>30 kg/m ²	2
Total cholesterol	≤6.5 mmol/l	0
	>6.5 mmol/l	2
Physical activity	Yes	0
	No	1



Altri algoritmi validati, che valutano sempre fattori di rischio potenzialmente modificabili, sono il punteggio LIBRA (Lifestyle for Brain Health) (C. A. O'Donnell et al., 2015), che è attualmente utilizzato nell'Innovative Midlife Intervention for Dementia Deterrente (INMINDD), e il punteggio ANU-ADRI (Australian National University Alzheimer's Disease Risk Index), utile per la previsione a breve termine (fino a 6 anni) di demenza. (Anstey et al., 2014)

Inoltre, gli studi che riportano i risk ratios per qualsiasi causa di demenza hanno dimostrato una correlazione lineare tra numero di fattori di rischio e rischio relativo (RR).

Infatti, in presenza di un solo fattore di rischio, si assiste ad un aumento del 20% del rischio di demenza (con RR pari a 1,2, con intervallo di confidenza tra 1,0 e 1,4), che aumenta al 65% con la presenza di due fattori di rischio (RR = 1,7, con intervallo di confidenza compreso tra 1,8 e 2,7). (Peters et al., 2019)

1.3.1. Ipertensione arteriosa

L'ipertensione è nota per essere un importante fattore di rischio per danni ad organi bersaglio, incluso il cervello. (M. J. O'Donnell et al., 2016)

L'ipertensione è stata associata a demenza da studi multipli, ma l'associazione sembra essere dipendente dall'età. L'ipertensione di mezza età è stata collegata ad un aumentato rischio di demenza in numerosi studi longitudinali (Kivipelto et al., 2001) (Korf, White, Scheltens, & Launer, 2004). L'ipertensione anche in età avanzata può

aumentarne il rischio, ma è stata descritta un'associazione inversa in molti studi su persone anziane; ciò può in parte essere spiegato dalla causalità inversa.

Un recente studio ha fornito ulteriore supporto a questa ipotesi indicando che l'ipertensione di mezza età è associata ad una corteccia cerebrale più sottile in diverse aree, inclusa la corteccia insulare che è nota per essere coinvolta nella regolazione della PA (Vuorinen et al., 2013). È interessante notare che tra le persone anziane, c'è stato un continuo declino della PA sistolica dopo la mezza età. Questo può riflettere processi patologici vascolari, iniziati con l'ipertensione di mezza età. Il danno indotto dall'ipertensione può includere cambiamenti a strutture e funzioni cerebrovascolari che, a loro volta, possono causare anomalie neuropatologiche responsabili di deficit cognitivi, quali microinfarti, infarti cerebrali silenziosi e atrofia cerebrale (Pantoni, 2010). Altri danni cerebrali causati da ipertensione includono il rimodellamento dell'arteria cerebrale, l'ipertrofia e la disfunzione endoteliale, che causano alterazione dell'autoregolazione del flusso sanguigno cerebrale (CBF), interruzione della barriera emato-encefalica e aggiustamento del meccanismo regolatorio cerebrovascolare. (Pantoni, 2010) (Meissner, 2016).

Clinicamente questi danni tendono a manifestarsi come difficoltà di apprendimento, mancanza di concentrazione, disturbo dell'andatura e depressione. (Turana et al., 2019)

1.3.2. Dislipidemia

Alti livelli di colesterolo sierico totale nella mezza età sono stati collegati ad un aumentato rischio di demenza (Kivipelto et al., 2001). Questa associazione può essere mediata almeno attraverso due diversi meccanismi; in primis, alte concentrazioni di colesterolo causano aterosclerosi con conseguente rischio di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari; poi altro meccanismo patogenetico in atto deriva del fatto che alti livelli di colesterolo correlano con una maggiore deposizione di amiloide a livello cerebrale. (van Vliet, van de Water, de Craen, & Westendorp, 2009) (A. Solomon et al., 2007).

Questa relazione sembra essere bidirezionale e l'associazione inversa che si riscontra nella vecchiaia può essere spiegata dall'effetto che il processo demenza ha sui livelli di colesterolo e sul metabolismo. (A. Solomon et al., 2007)

1.3.3. BMI

Anche l'associazione tra indice di massa corporea (BMI) e demenza sembra essere bidirezionale. Infatti, un elevato indice di massa corporea nella mezza età è collegato ad un aumentato rischio di demenza, mentre è evidente il contrario in età avanzata. (Whitmer, Gunderson, Quesenberry, Zhou, & Yaffe, 2007)

Ciò è stato attribuito al fatto che la demenza di per sé causa la perdita di peso già 10 anni prima della sua insorgenza e, di conseguenza, un basso indice di massa corporea nella vecchiaia può essere un segno di demenza.

L'insulino-resistenza, i prodotti finali della glicosilazione, alti livelli di adipochine e citochine, sono tutti fattori associati ad aumentato rischio di demenza (Dien et al., 2008) (Fitzpatrick et al., 2009)

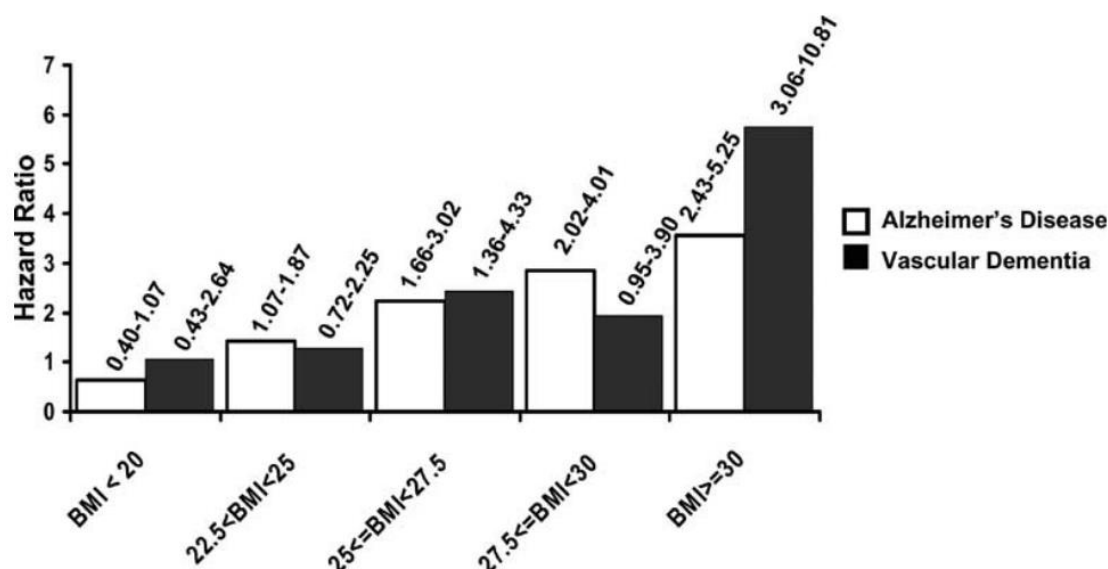


Figura 2 Indice di massa corporea e rischio di malattia di Alzheimer e demenza vascolare, da un modello di rischi proporzionali di Cox completamente aggiustato. 20,0 < BMI < 22,49 è il gruppo di riferimento, modello adattato per età, istruzione, razza, sesso, stato marziale, fumo, dislipidemia, ipertensione, diabete, ictus e cardiopatia ischemica. (Whitmer et al., 2007)

1.3.4. Diabete

Il diabete mellito è stato collegato ad un aumentato rischio di demenza in numerosi studi. Il diabete mellito può esercitare il suo ruolo nella manifestazione clinica dell'AD attraverso l'interazione con altri fattori di rischio vascolare, come il fumo, l'ipertensione e l'allele APOE, aumentando il rischio di infarti cerebrali e di altre lesioni vascolari (Vagelatos & Eslick, 2013). Questo potrebbe essere mediato dallo sviluppo di una malattia micro-vascolare dovuta ad iperglicemia cronica con conseguente aumento del rischio di sviluppare demenza in paziente

con DM2 di 1,5 – 2 volte (Strachan, Reynolds, Marioni, & Price, 2011). Il diabete mellito è infatti responsabile del danno a piccoli vasi con conseguente iper-intensità della sostanza bianca e formazione di lacune, e quindi un'interruzione della BEE dovuta a danni delle cellule endoteliali che portano alla neuro-infiammazione e alla degenerazione. La riduzione del signaling insulinico nel DM evoca una diminuzione della sintesi dell'enzima degradante dell'insulina (IDE) che contribuisce all'accumulo di A β e iperinsulinemia, che a sua volta attiva l'attività del glicogeno sintasi chinasi 3 β (GSK-3 β) con un aumento della fosforilazione della proteina tau. (Umegaki et al., 2013) (Farris et al., 2003)

Alti livelli di glucosio nel plasma a digiuno, anche all'interno del cosiddetto intervallo normale, sono stati anche associati ad una atrofia dell'ippocampo. (Cherbuin, Sachdev, & Anstey, 2012)

In uno studio prospettico di coorte, DM e scarso controllo di glucosio per 9 anni sono stati associati ad un declino cognitivo; questo implica che la gravità del DM contribuisce alla velocità del declino cognitivo. (Hendrix Sloane, Misuraca, & Moore, 2013)

1.3.5. Etnia

Un dato importante è emerso dal confronto della media di sopravvivenza post-diagnosi nelle diverse etnie che popolano gli Stati Uniti d'America.

In questo studio sono stati valutati 60'000 pazienti nel periodo compreso tra il 2000 e il 2013. Sono state riscontrate sostanziali differenze nella

sopravvivenza post-diagnosi tra le varie razze, con una minore mortalità tra asiatici-americani, Latini, Afroamericani, Nativi Indiani/dell'Alaska, comparati con i Caucasici. (Benjamin M. Davis, Glen F. Rall, 2017)

Median (25th percentile and 75th percentile) years of survival after dementia diagnosis by age at diagnosis: Kaiser Permanente Northern California, 2000–2013.

	64–69 years (1.7%)	70–74 years (8.2%)	75–79 years (20.5%)	80–84 years (29.3%)	85–89 years (25.2%)	90+ years (15.1%)
Asian American	7.8 (2.3, 14.0)	6.7 (2.8, 12.0)	5.5 (2.0, 10.6)	4.8 (1.5, 8.1)	3.1 (1.1, 6.0)	1.9 (0.5, 4.1)
Latino	6.8 (1.6, 13.4)	6.6 (2.2, 11.5)	5.3 (2.1, 9.4)	4.3 (1.6, 8.0)	3.0 (1.0, 5.8)	1.7 (0.4, 3.4)
African American	7.4 (2.3, 11.8)	5.9 (1.9, 10.6)	4.9 (1.7, 9.4)	3.4 (1.1, 6.7)	3.0 (0.8, 5.9)	1.9 (0.5, 4.5)
American Indian/Alaska Native	-	4.9 (2.4, 10.1)	4.7 (2.6, 9.1)	4.1 (1.6, 7.6)	2.1 (0.8, 4.9)	1.6 (0.4, 3.7)
White	5.5 (2.0, 11.0)	5.2 (1.9, 9.6)	4.4 (1.8, 8.0)	3.5 (1.2, 6.4)	2.6 (0.7, 5.0)	1.4 (0.3, 3.3)

Percent of dementia cases occurring in each age group presented in column header. Survival estimates for American Indian/Alaska Native dementia patients diagnosed between ages 64–69 not included due to small number of dementia cases and deaths in this age group.

1.3.6. Alcol e fumo

Gli studi che correlano alcol e fumo con l'attività cognitiva, hanno prodotto risultati incoerenti.

Per quanto concerne la correlazione con il fumo, ricerche precedenti hanno affermato che la nicotina è un agente neuro-protettivo, e quindi l'associazione tra fumo e demenza come condizione dannosa potrebbe essere attribuibile alle 4'000 sostanze presenti nel fumo di sigaretta che sono note per innescare stress ossidativo, degenerazione neuronale e formazione di placche. (Tyas et al., 2003)

Una grande coorte multietnica formata da forti fumatori di mezza età ha permesso, due decenni dopo, di scoprire una correlazione dose-dipendenza tra fumo e demenza. Questa associazione sembra essere indipendente da quelli che possono essere altri insulti cerebrovascolari che potrebbe causare il fumo, come ad esempio lo sviluppo di ictus. (Minna Rusanen, Kivipelto, Quesenberry, Zhou, & Whitmer, 2011)

Invece, una grande coorte di CAIDE, ha dimostrato che esiste una

complessa interazione nell'ambiente genico tra il fumo e il rischio di demenza; hanno infatti riscontrato che l'associazione era forte tra i portatori di alleli APOE4, ma non tra i non-APOE4. (M Rusanen et al., 2010)

Per quanto concerne l'assunzione di alcol, vari studi hanno dimostrato che un consumo da lieve a moderato è protettivo verso lo sviluppo di demenza; mentre, un consumo eccessivo aumenta il rischio di declino cognitivo e di demenza. (Ngandu et al., 2007) (Sinforiani et al., 2011)

1.4. Prevenzione

La prevenzione durante la mezza età è un fattore molto importante. Uno dei meccanismi proposti è che l'ippocampo è l'area del cervello che impiega più tempo a maturare, ma è anche la prima area che viene colpita in caso di demenza; pertanto l'esposizione ambientale durante la prima infanzia potrebbe influenzare lo sviluppo di demenza in età avanzata. (Farooqui & Farooqui, 2015)

1.4.1. Dieta mediterranea

La dieta mediterranea tradizionale fa riferimento ad un profilo dietetico multnutriente caratterizzato da un'elevata assunzione di frutta, verdura, cereali e legumi; basso consumo di grassi saturi, con olio di oliva come principale fonte di grassi; moderato consumo di pesce; assunzione da bassa a moderata di latticini (sottoforma di yogurt e formaggio); basso consumo di carne rossa; e una moderata quantità di alcol (soprattutto vino) di solito consumata durante i pasti. (Gardener et al., 2011)

La dieta mediterranea è stata associata ad un ridotto rischio di demenza e di una vasta gamma di condizioni legate all'età come ictus, diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari. (Gardener et al., 2011) (Martínez-González et al., 2008)

Inoltre, l'aderenza alla dieta mediterranea è anche associata ad una migliore qualità della vita correlata alla salute. (Bonaccio et al., 2013)

Per quanto concerne il rapporto con la demenza, recentemente, è stata realizzata una revisione sistematica in cui venivano correlati dieta mediterranea e funzione cognitiva, la quale ha mostrato che una

maggior aderenza a questo tipo di dieta era associata ad una migliore funzione cognitiva, ad un più basso tasso di declino cognitivo e ad un ridotto rischio di AD; mentre, i risultati relativi a MCI erano incoerenti. (Lourida et al., 2013)

Questo esito fu concordante con quello di uno studio eseguito qualche anno dopo in cui sono stati arruolati 447 partecipanti in salute, con un'età media di 67 anni, ad alto rischio cardiovascolare, ma in assenza di malattia e in assenza di deficit cognitivo; sono stati divisi in uno dei tre gruppi di dieta:

- dieta mediterranea supplementata con 1 Litro / settimana di olio extravergine di oliva;
- dieta mediterranea supplementata con 30 g/die di frutta secca;
- dieta controllo con grassi alimentari ridotti.

A distanza di quattro anni dall'inizio dello studio, le persone appartenenti ai primi due gruppi avevano avuto risultati cognitivi migliori rispetto al gruppo di controllo. (Valls-Pedret et al., 2015)

In particolare, tra i vari componenti della dieta mediterranea, si è notato che alimenti ricchi di polifenoli sono associati ad una migliore funzione cognitiva nei soggetti anziani ad alto rischio cardiovascolare. (Farooqui & Farooqui, 2015)

1.4.2. Esercizio fisico

Esiste una solida base di prove che suggerisce che l'attività fisica abbia un effetto protettivo nei confronti della demenza. (Blondell, Hammersley-Mather, & Veerman, 2014)(Reiner, Niermann, Jekauc, & Woll, 2013)

È solito supporre che una maggiore attività fisica sia connessa ad effetti maggiori ma, in realtà, non è chiaro quale sia l'intensità, la durata e la frequenza con la quale deve essere effettuato esercizio affinché si venga a sviluppare un effetto protettivo maggiore. (prince, 2015) (Carvalho, Rea, Parimon, & Cusack, 2014)

Nel 2015 uno studio ha dimostrato che in realtà anche un'attività fisica minore, rispetto allo stato di sedentarietà, è connessa ad un rischio di demenza inferiore (Llamas-Velasco, Contador, Villarejo-Galende, Lora-Pablos, & Bermejo-Pareja, 2015), suggerendo che ogni passo conta.

1.4.3. Vita sociale

Esistono pochissime revisioni sistematiche che provano che l'impegno sociale – come fare volontariato, entrare in un club o andare in chiesa – possa essere un potenziale fattore protettivo contro il declino cognitivo o la demenza. (Fratiglioni, Paillard-Borg, & Winblad, 2004)

Alcuni studi individuali hanno dimostrato che attività sociali e reti sociali più ampie sono associate ad una migliore funzione cognitiva e ad un rischio ridotto di declino cognitivo. (Seeman et al., 2011) (Elsevier, 2010) Tuttavia un'analisi coordinata indipendente di quattro studi longitudinali non ha riscontrato alcun effetto sul funzionamento cognitivo. (Brown et al., 2012)

Osservando la totalità delle prove, la maggior parte degli studi in questo settore sono di piccole dimensioni, e sono spesso combinati con l'educazione e/o l'attività fisica, rendendo difficile disaggregare i potenziali benefici dell'esclusivo impegno sociale; inoltre sono anche

diversi nelle tipologie di impegno sociale studiato, perciò è difficile trarne delle conclusioni.

1.4.4. Interventi cognitivi

L'allenamento o la stimolazione cognitiva hanno lo scopo di influenzare le funzioni cognitive, la memoria, l'attenzione, l'orientamento o il linguaggio più comunemente. Una maggiore partecipazione alle attività di stimolazione mentale è associata ad una migliore funzione cognitiva e ad un ridotto rischio di declino cognitivo e demenza. Inoltre, coloro che hanno una storia di istruzione superiore, occupazioni mentalmente impegnative o partecipazione ad attività ricreative mentalmente difficili, sono costantemente sottoposti a stimoli protettivi che impediscono lo sviluppo di demenza.(Farooqui & Farooqui, 2015) In uno studio prospettico, sono state misurate per ogni partecipante le prestazioni cognitive mediante il Mini-Mental State Examination (MMSE) allo stato basale, a 3, 5 e 8 anni dopo.

Le prestazioni cognitive di soggetti con livello di istruzione e di alfabetizzazione superiore non erano diminuite.(Yaffe et al., 2009) Una meta-analisi di 29'279 individui da 22 studi longitudinali (media follow-up: 7,1 anni) ha calcolato un Odds Ratio complessivo di demenza di 0,54 (95% CI 0,49 – 0,59) per il confronto tra individui ad alta riserva cerebrale contro quelli a bassa riserva cerebrale, includendo attività mentalmente stimolanti, dopo aver controllato altri fattori predittivi di demenza (età, sesso, comorbidità) (Valenzuela & Sachdev, 2006). Questi dati sembrerebbero indicare che la riserva cognitiva non sia

geneticamente scritta e immutabile, ma che possa essere ampliata nel corso della vita di un individuo.

1.4.5. Educazione

L'istruzione, un indicatore della riserva cognitiva, insieme all'occupazione è stata associata ad una riduzione del rischio di demenza incidente. (Stern et al., 1994)

Una migliore istruzione conferisce protezione contro la manifestazione clinica di demenza anche in individui con un background genetico sfavorevole. (Ferrari et al., 2014) (Wang et al., 2012)

È stato condotto uno studio sull'impatto delle lesioni della sostanza bianca (WML) sul rischio di danno cognitivo lieve (MCI) e demenza, su una coorte di 500 anziani di età superiore ai 70 anni. Ne è scaturito che i soggetti con istruzione superiore erano resistenti agli effetti dannosi del WML sulla cognizione. (Sc et al., 2015)

Un altro studio ha concluso che un'alta riserva cognitiva proteggeva dalla progressione e dall'insorgenza di sintomi clinici di demenza indipendentemente dai livelli di amiloide nel liquido cerebrospinale, e dipendentemente ai livelli della proteina tau. (Dien et al., 2008)

Uno studio su tre coorti di popolazione ha evidenziato che l'istruzione interviene e agisce più che altro sulla soglia alla quale i cambiamenti patologici si manifesterebbero clinicamente, aumentandola. (Brayne et al., 2010)

Un altro studio longitudinali multicentrico ha affermato, dopo un'attenta analisi dello spessore corticale e del volume cerebrale con risonanza

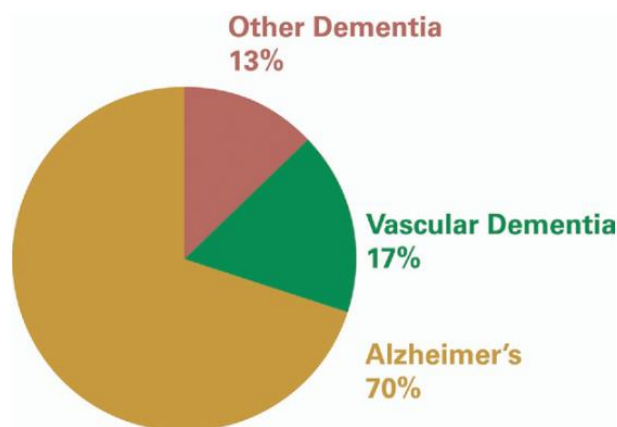
magnetica, che l'istruzione aumenta la soglia alla quale l'atrofia cerebrale si manifesta clinicamente tra pazienti con demenza. (Liu et al., 2012)

2. ENTITÀ NOSOLOGICHE

Nel 1990 è stata proposta la distinzione tra demenza corticale e demenza sottocorticale, termine del resto già utilizzato negli anni trenta. La demenza corticale paradigmatica sarebbe rappresentata dalla demenza tipo Alzheimer, ove le lesioni sono, come vedremo, nettamente predominanti a livello corticale, mentre la demenza sottocorticale si riscontrerebbe in malattie con lesioni sottocorticali (gangli della base, talamo, tronco dell'encefalo rostrale, comprese le proiezioni di queste strutture alle aree frontali). La demenza corticale è caratterizzata da precoci alterazioni delle funzioni simboliche (disfasia, turbe prassiche e gnosiche), alterazioni della memoria di rievocazione, difficoltà a immagazzinare informazioni, anche utilizzando strategie che facilitano la codificazione, incapacità di pensiero astratto, mentre la demenza sottocorticale sarebbe contraddistinta da un precoce rallentamento dei processi cognitivi, alterazione meno accentuata della memoria di rievocazione, con buoni risultati dell'impiego di strategie di arricchimento per l'immagazzinamento dei dati, alterazione della personalità con apatia e inerzia, depressione, rallentamento motorio. (B. Bergamasco, 2007) (Nathan & Scobell, 2012)

2.1. Cause di demenza

La malattia di Alzheimer rappresenta la causa più frequente di demenza. Come mostrato in Figura, l'Alzheimer rappresenta il 70% di tutti i casi di demenza negli americani di età pari o superiore a 71 anni. La demenza vascolare rappresenta il 17% dei casi di demenza; altre condizioni, tra cui il morbo di Parkinson, la malattia con corpi di Lewy, la demenza fronto-temporale e l'idrocefalo a pressione normale, rappresentano il restante 13%. (Plassman et al., 2007)



Cause comuni di lieve alterazione cognitiva non neurodegenerativa e di demenza che possono verificarsi durante la durata della vita includono carenze vitaminiche (ad esempio B12, tiamina), ipotiroidismo, idrocefalo a pressione normale, abuso di alcol cronico, chemioterapia, infezioni, masse intracraniche (ad esempio ematomi subdurali, tumori cerebrali), trauma cranico e malattia psichiatrica (profonda depressione / ansia) (Gale, Acar, & Daffner, 2018)

<i>Tipi di demenza</i>	<i>Caratteristiche</i>
<i>Malattia di Alzheimer</i>	Forma più comune di demenza; rappresenta dal 60% all'80% dei casi. Sintomo clinico precoce è rappresentato dalla difficoltà a ricordare nomi ed eventi recenti; sintomi successivi includono alterazioni del giudizio, disorientamento, confusione, cambiamenti comportamentali e difficoltà a parlare, deglutire e camminare. Le anomalie distintive sono i depositi del frammento proteico β-amiloide (placche) e grovigli di proteina τ.
<i>Demenza vascolare</i>	È considerata la seconda forma più frequente di demenza. La condizione è causata da una riduzione del flusso sanguigno verso alcune parti del cervello, spesso a causa di una serie di piccoli ictus che bloccano le arterie. I sintomi spesso si sovrappongono a quelli della malattia di Alzheimer, anche se la memoria potrebbe non essere così gravemente compromessa.
<i>Demenza a corpi di Lewy</i>	Il modello di declino potrebbe essere simile a quello della malattia di Alzheimer, incluse problematiche di memoria, giudizio e cambiamenti comportamentali. La gravità dei sintomi cognitivi potrebbe variare quotidianamente. Sono comuni allucinazioni visive, rigidità muscolare e tremori. I segni distintivi includono corpi di Lewy (depositi anomali della proteina α-sinucleina) che si formano all'interno delle cellule nervose cerebrali.
<i>Idrocefalo normoteso</i>	È una condizione causata dall'accumulo di liquido all'interno della teca cranica. I sintomi includono la difficoltà a camminare, perdita di memoria e incapacità di controllare la minzione. A volte può essere corretto con l'installazione chirurgica di uno shunt cerebrale per drenare il liquido in eccesso.

<i>Demenza fronto-temporale</i>	Le conseguenze di questa condizione sono correlate a danni alle cellule cerebrali, in particolare alle cellule delle regioni frontali e laterali del cervello. I sintomi tipici includono cambiamenti nella personalità e nel comportamento, e difficoltà nel linguaggio. Non è stata ancora riscontrata un'anomalia microscopia che correli tutti i casi. La malattia di Pick, caratterizzata da "corpi di Pick" rientra in questa categoria di demenze.
<i>Malattia di Parkinson</i>	Molte persone affette da malattia di Parkinson sviluppano demenza solo in fasi avanzate della malattia. L'anomalia caratteristica è rappresentata dai corpi di Lewy (depositi anomali della proteina α -sinucleina) che si formano all'interno delle cellule nervose cerebrali.

2.2. Malattia di Alzheimer (AD)

Nel 1907 Alois Alzheimer descrisse il caso di una donna di 51 anni, affetta da una demenza progressiva, caratterizzata sul piano neuropatologico da peculiari alterazioni cerebrali. Per lungo tempo la malattia di Alzheimer fu considerata una rara demenza presenile. Negli anni '70 una serie di studi dimostrarono che la demenza presenile di Alzheimer e la demenza senile avevano la medesima sintomatologia e il medesimo substrato patologico, per cui attualmente si ritiene che esista un'unica entità nosologica, denominata «demenza di Alzheimer», diagnosi possibile, quando, al quadro clinico caratteristico, si aggiunge la conferma istopatologica. La denominazione «demenza tipo Alzheimer» o «demenza primaria degenerativa tipo Alzheimer» sono denominazioni ampiamente utilizzate sulla base della sola diagnosi clinica, priva cioè della conferma istopatologica.

2.1.1. Epidemiologia

L'incidenza della malattia è molto elevata, e si ritiene che rappresenti circa il 60% di tutti i casi di demenza, con una prevalenza variabile dall'1% al 6%, se si considerano tutte le fasce di età, e si calcola che circa 400.000 persone ne siano attualmente affette in Italia. La malattia colpisce entrambi i sessi, con predilezione per le donne, indipendentemente dalla loro maggiore durata di vita, e si ipotizza che la carenza post-menopausale di estrogeni sia il fattore biologico che rende il sesso femminile più vulnerabile.

2.1.2. Eziopatogenesi

Al di fuori delle forme familiari, che rappresentano solo una minoranza dei casi (circa il 5%), la causa della malattia di Alzheimer è ignota. Sembra che alla base di questa condizione vi sia una stretta correlazione tra geni e ambiente.

Per quanto concerne l'ambiente, fattori di rischio importanti sono considerati l'età e la familiarità.

La genetica ha però un peso molto importante. La causa principale sarebbe infatti una mutazione monogenica a trasmissione autosomica dominante. I geni implicati sono soprattutto:

- gene della proteina precursore dell'amiloide (APP), localizzato sul cromosoma 21q;
- geni per le preseniline 1 e 2 (PSEN1 e 2), mappati sui cromosomi 14q e 1q;
- gene che codifica per l'apolipoproteina E (APOE), coinvolto soprattutto nelle forme familiari ad esordio tardivo.

Questi geni sono connessi con la proteina β -amiloide, che è la causa della formazione delle placche senili. La β -proteina, peptide di 40-42 aminoacidi, ha la proprietà, insita nelle sue caratteristiche fisico-chimiche, di aggregare spontaneamente in fibre di amiloide, proporzionalmente alla sua concentrazione. La β -proteina è il fisiologico prodotto metabolico di un precursore, una glicoproteina transmembrana denominata APP (Amyloid Precursor Protein), particolarmente espressa nei neuroni, il cui gene è localizzato nel cromosoma 21. La β -proteina è prodotta per l'azione sull'APP di due proteasi intracellulari,

chiamate β - e γ -secretasi, con conseguente formazione di due frammenti di β -proteina da 40 e 42 aminoacidi. Le due varianti sono secrete all'esterno degli spazi extracellulari, e si ritrovano a basse concentrazioni, ed in forma solubile, nei fluidi biologici (plasma e liquor) in condizioni fisiologiche. Per contro, nel cervello di soggetti normali la β -proteina è completamente assente, e ciò dipenderebbe da meccanismi fisiologici, in gran parte ancora ignoti, che consentono la rapida eliminazione della molecola tossica dagli spazi cerebrali extracellulari. Secondo l'ipotesi dell'amiloide, per effetto di un'aumentata produzione o di un diminuito smaltimento, la concentrazione di β -proteina "42" aumenta progressivamente fino a raggiungere una concentrazione critica di polimerizzazione. Secondo questa ipotesi il processo patologico è l'espressione del diverso peso di svariati fattori che sono in grado di creare neuro-degenerazione e accumulo di β -proteina, al centro di un circolo vizioso tossico autoalimentato (neuro-degenerazione $\Rightarrow$ accumulo di β -proteina $\Rightarrow$ ulteriore neuro-degenerazione).

2.1.3. Neuropatologia

Le lesioni neuropatologiche della malattia di Alzheimer sono presenti diversi anni prima dell'insorgenza dei disturbi cognitivi. Queste lesioni associano perdita neuronale, placche amiloidi, degenerazione neurofibrillare e angiopatia amiloide.

- **Perdita neuronale**

Essa insorge e si manifesta prevalentemente a livello

dell'ippocampo e dell'area entorinale; in seguito si estende anche alla corteccia associativa parieto-temporale. Esistono anche lesioni sottocorticali che interessano soprattutto il nucleo basale di Meynert. La perdita sinaptica è più rilevante rispetto alla perdita neuronale e correla meglio con la demenza.

- **Placche amiloidi**

La placca amiloide comprende un nucleo centrale di amiloide circondato da prolungamenti neuronali in fase di degenerazione. All'interno della placca si nota l'attivazione di fattori correlati all'infiammazione. Nell'ipotesi amiloide della malattia di Alzheimer, la tossicità per i neuroni (e in particolare per le sinapsi) non sarebbe determinata tanto dai depositi di amiloide, quanto da alcuni oligomeri solubili.

- **Degenerazione neurofibrillare (DNF)**

La DNF è il risultato dell'accumulo, nel soma neuronale e nei dendriti, di una proteina tau sotto forma di ammassi fibrillari costituiti da filamenti elicoidali appaiati. Questi filamenti contengono un'isoforma anormalmente fosforilata della proteina tau, una proteina di norma associata ai microtubuli. In funzione di queste lesioni, la malattia di Alzheimer rientra nel gruppo delle taupatie. Esiste una correlazione fra l'estensione della DNF e il deterioramento cognitivo. Questa estensione progredisce dalla corteccia entorinale verso l'ippocampo, l'amigdala, la neocorteccia temporale e, successivamente, verso la corteccia associativa parietale e frontale, risparmiando le aree primarie. La

DNF può essere osservata precocemente anche nei nuclei colinergici della base che proiettano su queste regioni.

- **Angiopatia amiloide cerebrale**

Questa angiopatia, legata a depositi di proteina β -amiloide nella parete dei vasi della leptomeninge e della corteccia, si può osservare nei soggetti anziani non demente, ma è molto più frequente nella malattia di Alzheimer.

2.1.4. Sintomatologia

Viene classicamente distinta in tre fasi, anche se grande è la variabilità nella comparsa dei sintomi, e non sempre è possibile il riconoscimento delle diverse fasi.

In una prima fase si osserva: calo degli interessi, indifferenza verso i problemi familiari e lavorativi, turbe della memoria che, in genere, vengono minimizzate e attribuite a superlavoro e affaticamento. È spesso presente, all'esordio, la consapevolezza del calo delle funzioni intellettive e dell'aumentata difficoltà nel mantenimento di accettabili relazioni interpersonali. Ne consegue una reazione depressiva che, in questo stadio iniziale, può porre problemi di diagnosi differenziale tra depressione e deterioramento mentale.

Nella fase successiva il calo della memoria si rende molto evidente, così come la modificazione della personalità: l'attenzione, la capacità di critica e di giudizio, la partecipazione agli avvenimenti sono ridotte, con chiaro scadimento del rendimento lavorativo e della presenza in famiglia, ove le scelte e le decisioni sono evitate o sono incerte e

occasionali. Il malato non mostra interessi, diventa apatico e ritirato, sciatto e incurante della propria toilette quotidiana; diventano evidenti i disturbi del linguaggio e delle funzioni simboliche, con difficoltà a reperire le parole, a scrivere, ad eseguire calcoli e ad orientarsi; si possono riscontrare riflessi primitivi.

Nella terza fase, l'evoluzione peggiorativa diventa consistente: il soggetto dimostra gravi turbe mnesiche, anche della memoria a lungo termine; si accentua progressivamente la mancanza di cura dei propri affari, della propria famiglia, il soddisfacimento dei bisogni corporali avviene in modo inopportuno e in sedi occasionali e inadeguate; gli oggetti e i familiari spesso non vengono riconosciuti; si può manifestare un «affaccendamento inoperoso» con apparente e impropria attività, oppure un comportamento apatico, indifferente ad ogni sollecitazione. In fase ancor più avanzata subentrano: disturbi motori, quali segni extrapiramidali (rigidità e ipocinesia); crisi convulsive generalizzate; mioclonie.

Il quadro finale è quello di una tetraparesi in flessione, e il decesso avviene in stato di marcato scadimento delle condizioni generali, per complicanze infettive e broncopolmonari.

2.1.5. Diagnosi

La diagnosi di malattia di Alzheimer si basa su clinica, test neuropsicologici e indagini neuroradiologiche. Gli attuali criteri diagnostici sono stati pubblicati dal gruppo di McKhann nel 2011 e sono noti come "NIA-AA criteria". La forza di questi criteri risiede nell'aver

integrato la diagnosi clinica di base, che raccoglie le proprie evidenze dal colloquio clinico e dalla valutazione dei segni tipici, con la ricerca di parametri fisiologici, biochimici o anatomici. Questi ultimi sono identificabili con tecniche di imaging, tra cui:

- TC: mostra, in genere, un ampliamento dei solchi corticali e una dilatazione dei ventricoli laterali, aspetto che, entro certi limiti, si riscontra anche in soggetti anziani senza deterioramento mentale; talora l'idrope ventricolare è molto rilevante e così l'ampliamento degli spazi subaracnoidei e dei solchi;
- RM: mostra reperti simili alla TC, tuttavia, può dimostrare anche segni di atrofia dell'ippocampo e dilatazione del corno temporale. Inoltre, sia alla TC che alla RM si osserva una ipodensità e ipointensità diffusa della sostanza bianca che circonda i ventricoli laterali, più frequentemente nei soggetti con malattia di Alzheimer che nei controlli, ma il substrato patologico di questa alterazione, denominata leucoaraiosi, è incerto e comunque non ancora definito.
- SPECT e PET: sono in grado di evidenziare precocemente le aree corticali alterate, dimostrando la SPECT una riduzione di perfusione ematica cerebrale, e la PET una riduzione dell'attività metabolica, più evidente a livello temporo-parieto-occipitale. Nelle forme con afasia precoce, la PET è anche in grado di evidenziare un'asimmetria della ridotta attività metabolica, più evidente nell'emisfero dominante.

- EEG: è alterato, per la presenza di attività lenta e diffusa, e per rallentamento del ritmo alfa a 4-5 c/s, che diventa più evidente con il progredire della malattia; nelle fasi terminali può comparire un'attività delta in regione frontale bilateralmente.

I criteri NIA-AA classificano la demenza da AD come “probabile” o “possibile”, sulla base di quanti reperti tipici il neurologo riscontri. Viene posta diagnosi di demenza quando sono presenti sintomi cognitivi o comportamentali che:

1. Interferiscono con l'abilità di svolgere il lavoro o le usuali attività.
2. Rappresentano un declino rispetto ai precedenti livelli di funzionamento e prestazione.
3. Non sono spiegati disturbi psichiatrici.
4. Il deficit cognitivo è dimostrato e diagnosticato attraverso la combinazione di:
 - Informazioni raccolte dal paziente e da persone che lo conoscono.
 - Una valutazione oggettiva delle prestazioni cognitive, sia attraverso una valutazione clinica dello stato mentale che attraverso una valutazione neuropsicologica.
5. La compromissione cognitiva o le alterazioni comportamentali coinvolgono almeno due dei seguenti domini:
 - Compromessa abilità di acquisire o ricordare nuove informazioni (ad esempio: domande o discorsi ripetitivi, smarrire oggetti personali, dimenticare eventi o appuntamenti, o perdersi in itinerari conosciuti).

- Deficit nel ragionamento e nello svolgimento di compiti complessi, ridotta capacità di giudizio (i sintomi includono: scarsa capacità di comprendere pericoli, incapacità di gestire le finanze, scarsa capacità di prendere decisioni, incapacità di pianificare attività complesse o sequenziali).
- Compromissione delle abilità visuo-spaziali (i sintomi includono: incapacità di riconoscere volti o oggetti comuni o trovare oggetti direttamente in vista nonostante una buona acuità visiva, incapacità di utilizzare semplici utensili o indossare vestiti).
- Alterazioni del linguaggio (parlare, leggere, scrivere).
- Modificazioni della personalità, nel comportamento e nella condotta.

2.1.6. Trattamento

Pur non esistendo attualmente terapie in grado di arrestare il decorso della malattia, esistono strategie efficaci nel trattare le alterazioni affettive e comportamentali e nel migliorare i disturbi cognitivi. Nel primo caso l'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) consente di migliorare l'ansia e l'irrequietezza nelle fasi iniziali ed intermedie di malattia anche in assenza di depressione, e di ridurre l'agitazione nei casi più avanzati. Questi farmaci, essendo privi di effetto anticolinergico, non alterano l'attenzione, che è già compromessa, e sono quindi preferibili alle benzodiazepine e ai neurolettici.

La terapia cognitiva è basata sugli inibitori dell'acetilcolinesterasi cerebrale ad azione protratta. Le molecole attualmente disponibili in Italia (Donepezil 5-10 mg/die, Rivastigmina 6-12 mg/die, Galantamina 8-16 mg/die) migliorano significativamente il deficit cognitivo nel 30-40% dei malati con compromissione lieve-moderata, senza sostanziali effetti collaterali colinergici periferici. L'efficacia del trattamento è confermata dall'assenza di ulteriore deterioramento durante 6-8 mesi di decorso naturale della malattia. L'azione degli inibitori dell'acetilcolinesterasi sulla progressione della malattia non è nota; questa eventualità è, tuttavia, suggerita dalla ridotta produzione di β -proteina ottenuta in vitro stimolando il recettore muscarinico dell'acetilcolina.

Sono in corso di sperimentazione varie strategie di terapia patogenetica, mirate sia ad inibire i fattori coinvolti nel processo degenerativo innescato dall'accumulo di β -proteina (sostanze antiossidanti; farmaci anti-infiammatori), sia a verificare l'effetto protettivo degli estrogeni nelle donne in menopausa.

2.3. Demenza vascolare

Il termine «demenza vascolare» ha sostituito attualmente il termine «demenza multinfartuale», introdotto da Hachinski et al. nel 1974, poiché gli infarti multipli sono solo una parte, anche se rilevante, di tutte le demenze dovute a patologia vascolare.

2.2.1. Epidemiologia

I rilievi epidemiologici sono limitati dal fatto che, come vedremo, la diagnosi clinica di demenza vascolare è raggiungibile al massimo nell'85% dei casi. L'incidenza di demenza nei malati con lesione cerebrovascolare raggiunge l'8.4/100 soggetti/anno, mentre nei controlli è dell'1.3/100 soggetti/anno. L'insieme dei dati raccolti fa ritenere che la demenza vascolare raggiunga, come abbiamo già segnalato, la percentuale di circa il 15% di tutte le demenze, rappresentando il secondo più comune tipo di demenza dopo la demenza di Alzheimer.

2.2.2. Eziopatogenesi

È possibile ricondurre le demenze vascolari a tre sottogruppi principali: la demenza multi-infartuale, la demenza causata da lesioni cerebrali singole e l'encefalopatia arteriosclerotica sottocorticale.

La *demenza multi-infartuale* è la più comune forma di demenza vascolare ed è causata da infarti multipli sovratentoriali localizzati bilateralmente. Gli infarti sottocorticali profondi comportano usualmente un rallentamento psicomotorio con inerzia, deficit di attenzione e

concentrazione e disturbi mnesici, mentre una maggiore compromissione corticale è responsabile di deficit fasici, prassici, mnesici e visuo-spaziali. Ai disturbi cognitivi si accompagnano frequentemente altri deficit neurologici focali.

Nel caso delle *demenze causate da lesioni cerebrali singole*, il danno vascolare interessa di solito aree funzionalmente strategiche a livello cognitivo, sia a livello corticale che sottocorticale, quali le porzioni inferiore e mesiale del lobo temporale, la porzione mesiale ed orbitale del lobo frontale, il nucleo caudato, il talamo.

L'*encefalopatia arteriosclerotica sottocorticale*, descritta originariamente da Binswanger, è caratterizzata da una demielinizzazione periventricolare della sostanza bianca (leucoaraiosi) ed è abitualmente associata ad ipertensione arteriosa. Alla TC la leucoaraiosi si manifesta come una diffusa, mal definita ipodensità che circonda i corni frontali ed occipitali dei ventricoli laterali.

2.2.3. Neuropatologia

Come è già stato in parte indicato, le alterazioni vascolari associate a demenza sono molteplici: in primo luogo, lacune multiple o stato lacunare, infarti multipli di grandi o moderate dimensioni, infarti in sedi strategiche, ma anche angiopatie infiammatorie, aneurismi, angiomi, emorragie subaracnoidee, emorragie cerebrali. In questi ultimi anni sono stati individuati quadri di demenza vascolare ereditaria, in

particolare l'arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti subcorticali e leucoencefalopatia, usualmente indicata con l'acronimo "CADASIL" (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), e i più rari casi di angiopatia amiloide (congofila) familiare.

Un pallore più o meno marcato della sostanza bianca sottocorticale viene riscontrato molto spesso e rispecchia il rilievo di aree ipodense alla TC, o di aree iperintense alla RM, che circondano il margine dei ventricoli laterali o che costituiscono focolai confluenti abbastanza simmetrici, nella sostanza bianca centrale, senza rapporti di continuità con le ipo / iperintensità periventricolari. È indispensabile osservare che queste alterazioni, rilevate alle neuroimmagini, indicate spesso come "leucoaraiosì" (diradamento della sostanza bianca), possono essere ritrovate in soggetti anziani normali, in diversi tipi di demenza e in lesioni cerebrali ischemiche. Lo studio delle relazioni tra leucoaraiosì e deterioramento mentale ha dato risultati contrastanti ed ulteriori approfondimenti sono necessari per chiarire la questione. Si può solo affermare che la leucoaraiosì aumenta significativamente con l'età, con la presenza di ipertensione arteriosa e con l'aumento dei fattori di rischio per episodi cerebrovascolari acuti.

La diagnosi definitiva di demenza vascolare si può raggiungere solamente sulla base dei rilievi neuropatologici, i quali devono fondarsi sui seguenti elementi:

1. conferma neuropatologica delle lesioni vascolari, già segnalate alle neuroimmagini,

2. assenza, al riscontro istologico, di alterazioni ascrivibili a demenza di Alzheimer, a malattia di Pick, a demenza con corpi di Lewy o ad altri più rari tipi di demenza.

2.2.4. Sintomatologia

L'esordio è spesso improvviso, con un decorso a scalini, classicamente riportato, in relazione a successivi episodi ictali. Comunque, il quadro è contraddistinto da fluttuazioni della sintomatologia, da confusione notturna, labilità emotiva e turbe cenestopatiche. Il declino intellettuale è rivelato dalla ridotta capacità di adeguarsi all'ambiente, ridotto interesse per la famiglia e le relazioni interpersonali, riduzione delle capacità intellettive, specie nella funzione critica e nel giudizio, difficoltà nell'affrontare nuovi problemi, disturbi di memoria specie a breve termine, frequente disorientamento nel tempo, spazio e persone, frequente inversione del ciclo sonno-veglia. Progressivamente si manifesta un deterioramento sempre più grave, con notevole riduzione del giudizio e della critica, mancanza di iniziativa, impossibilità a prendere decisioni e fare scelte, mancanza della capacità di provvedere autonomamente alla propria persona (toilette personale quotidiana, capacità di vestirsi, ecc.).

L'esame generale evidenzia spesso un'ipertensione arteriosa ed una cardiopatia.

L'esame neurologico dimostra gli esiti dei pregressi episodi ictali, talora segni di tipo pseudobulbare puro o di tipo extrapiramidale.

I sintomi che contraddistinguono la demenza vascolare sono stati

codificati in una «scala per il punteggio ischemico» (Hachinski et al., 1974), che fornisce un punteggio per ogni sintomo, e in una scala modificata con l'aggiunta dei dati forniti dalla TC.

A. Punteggio ischemico («Ischemic Score», Hachinski et al., 1975)	
Sintomi	Punteggio
1. Esordio improvviso	2
2. Deterioramento a gradini	1
3. Andamento fluttuante	2
4. Confusione notturna	1
5. Personalità relativamente preservata	1
6. Depressione	1
7. Disturbi somatici	1
8. Labilità emotiva	1
9. Ipertensione	1
10. Ictus in anamnesi	2
11. Sintomi soggettivi di deficit focali	2
12. Sintomi obbiettivi di deficit focali	2
13. Altri segni di aterosclerosi	1
Punteggio massimo 18; malattia di Alzheimer probabile: punteggio non superiore a 4; demenza vascolare probabile: punteggio superiore a 7; punteggio di 5-6 non permette attribuzione.	
B. Punteggio ischemico modificato («Modified Ischemic Score», Loeb e Gandolfo, 1983)	
Sintomi	Punteggio
1. Esordio improvviso	2
2. Ictus in anamnesi	1
3. Sintomi soggettivi di deficit focale	2
4. Sintomi obbiettivi di deficit focale	2
5. Aree ipodense alla TC:	
isolate	2
multiple	3
Punteggio massimo: 10; malattia di Alzheimer probabile: punteggio inferiore o uguale a 2; demenza vascolare probabile: punteggio uguale o superiore a 5, punteggio di 3-4 non permette attribuzione.	

La demenza vascolare può essere distinta in otto tipi diversi, in rapporto con le alterazioni vascolari riscontrate alle neuroimmagini (Meyer e Rauch, 2001). E precisamente:

- tipo 1: demenza associata a infarti multipli di varie dimensioni;
- tipo 2: demenza associata a infarti in sede strategica;
- tipo 3: demenza associata a infarti lacunari sottocorticali multipli;

- tipo 4: demenza da encefalopatia subcorticale arteriosclerotica (tipo Binswanger);
- tipo 5: demenza da CADASIL, da angiopatia amiloide familiare e coagulopatie;
- tipo 6: associazione dei tipi 1,2,3;
- tipo 7: demenza associata a emorragie cerebrali singole o multiple;
- tipo 8: demenze miste, come demenza primaria e vascolare, demenza primaria con lesioni emorragiche, incluse quelle da angiopatia amiloide.

2.2.5. Diagnosi

La demenza è una sindrome e pertanto la diagnosi è raggiunta esclusivamente sul piano clinico, mentre per una diagnosi eziologica, cioè per l'identificazione delle cause responsabili della demenza, è necessario procedere nel modo seguente (Loeb, 1990):

- a) identificazione della sindrome demenziale sulla base dei dati anamnestici, dell'esame neurologico, dell'intervista psichiatrica e dei test neuropsicologici;
- b) identificazione delle lesioni cerebrali vascolari sulla base dei dati anamnestici, neurologici, e delle neuroimmagini (TC e RM);
- c) esclusione delle cause di demenza diverse dalla malattia di Alzheimer e dalla demenza vascolare che includono: demenza da encefalopatia metabolica, endocrina, tossica o da farmaci, da

malattie carenziali, da idrocefalo normoteso e da diverse malattie cerebrali organiche;

- d) diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer e demenza vascolare sulla base dei dati clinici, del punteggio ischemico e del punteggio ischemico modificato. La sensibilità e specificità diagnostica del punteggio ischemico, applicato dopo l'esecuzione di quanto indicato ai punti a, b, c, eccede il 70%. Il punteggio ischemico modificato include nella valutazione diagnostica la documentazione della lesione infartuale o lacunare. Deve essere sottolineato che l'uso del punteggio ischemico prima di aver espletato quanto indicato ai punti a, b, c, rappresenta un procedimento scorretto, foriero di errori diagnostici.

2.2.6. Trattamento

Il trattamento riservato a questi pazienti prevede la diminuzione del rischio cardiovascolare attraverso metodiche non farmacologiche e farmacologiche (antipertensivi, anti-aggreganti, statine, etc.).

A questo si aggiunge l'impiego di inibitori dell'acetilcolinesterasi, che portano ad un miglioramento, seppur lieve, delle performance cognitive. Le sequele neuropsichiatriche della demenza vascolare beneficiano di antidepressivi SSRI e di Quinidina e Dextromorfano.

2.4. Demenza a corpi di Lewy (DLB)

I corpi di Lewy sono inclusioni neuronali intracitoplasmatiche, eosinofile, osservate originalmente in nuclei sottocorticali, quali la sostanza nera, il locus coeruleus, la sostanza innominata e il nucleo dorsale del vago, e considerati classicamente caratteristici della malattia di Parkinson. L'identificazione dell'ubiquitina come determinante antigenico dei corpi di Lewy ha consentito di rilevare casi in cui questi sono presenti anche nella corteccia cerebrale, soprattutto nelle aree limbiche (corteccia del cingolo, corteccia entorinale ed amigdala) e negli strati profondi della neocorteccia temporale e frontale. La demenza con corpi di Lewy configura due quadri patologici:

- la malattia dei corpi di Lewy diffusi pura, nella quale le inclusioni cortico-sottocorticali non sono associate ad altre alterazioni cellulari o tessutali;
- la variante della malattia di Alzheimer con corpi di Lewy, in cui le alterazioni sopradescritte coesistono con quelle caratteristiche della malattia di Alzheimer.

La forma con corpi di Lewy diffusi corrisponde ad un quadro di demenza con aspetti peculiari, rappresentati soprattutto da una sindrome parkinsoniana senza tremore, che spesso precede di pochi mesi l'esordio del deficit cognitivo, allucinazioni visive complesse, e una notevole fluttuazione dello stato mentale. La compromissione dell'attenzione e della capacità visuo-spaziale prevale su quella delle altre funzioni cognitive, ed è frequentemente preceduta da uno stato depressivo. Possono verificarsi sincopi, per l'alterazione del sistema autonomico, ed esiste una spiccata sensibilità ai

neurolettici, in particolare l'aloiperidolo, che inducono un marcato peggioramento sia della demenza che delle turbe motorie. Questi aspetti corrispondono soprattutto alla forma patologica pura, la cui incidenza non è stata valutata con precisione, ma è sicuramente inferiore alla malattia di Alzheimer con corpi di Lewy. Globalmente le due entità rappresentano il 20-25% di tutte le demenze degenerative.

La distinzione clinica fra le due forme non è agevole, anche se è stato suggerito, come elemento discriminante, il momento di esordio della sindrome parkinsoniana, che precederebbe la demenza nella forma pura e la seguirebbe nella forma associata. La difficoltà diagnostica è testimoniata anche dalla bassa sensibilità dimostrata dai criteri diagnostici proposti da un Comitato di studio internazionale per la malattia di Alzheimer e per i parkinsonismi atipici associati a demenza (Lopez et al., 1999). Più facile è la diagnosi differenziale con la malattia di Parkinson con demenza, considerato che la demenza insorge solo nelle fasi avanzate di malattia e prevalentemente nei casi con esordio tardivo.

Questi pazienti mostrano una risposta variabile alla terapia sostitutiva con L-DOPA, mentre gli effetti degli inibitori dell'acetilcolinesterasi potrebbero essere significativi.

2.5. Idrocefalo normoteso

L'età media di esordio è di 65 anni. L'esordio clinico è subdolo e la durata della fase pre-diagnostica è compresa tra i 12 ed i 24 mesi.

2.4.1. Sintomatologia

Clinicamente la malattia è caratterizzata da disturbi della marcia, incontinenza sfinterica e deterioramento delle funzioni mentali (triade di Adams e Hakim).

Nei 2/3 dei casi il quadro di esordio è monosintomatico e rappresentato da disturbi della marcia consistenti in un rallentamento della deambulazione, con andatura a piccoli passi e "piedi incollati al suolo". Frequenti sono fenomeni tipo claudicatio o cadute improvvise. I sintomi urinari consistono inizialmente solo nella necessità di urinare frequentemente; successivamente compaiono minzione imperiosa ed incontinenza (lobo frontale). I disturbi mentali difficilmente si differenziano da quelli presenti nella malattia di Alzheimer. L'orientamento temporospaziale, le capacità di apprendimento e la memoria sono alterate in modo pressoché sistematico. In alcuni casi vi può essere depressione.

2.4.2. Eziologia

Sotto il profilo eziologico è opportuno differenziare l'idrocefalo normoteso in forme primitive ed in forme secondarie. Alcuni autori ritengono che si tratti di entità nosologiche differenti.

- Forme secondarie (40%): emorragie meningeae, meningiti, stenosi dell'acquedotto di Silvio, tumori intracranici (in particolare tumori del III ventricolo e della fossa posteriore) e tumori intrarachidei, malattia di Paget della base cranica.
- Forme primitive: è stata descritta da numerosi autori l'esistenza di fattori di rischio vascolari quali ipertensione arteriosa e TIA.

2.4.3. Neuropatologia

All'esame autoptico la dilatazione è prevalente a livello dei corni frontali. La sostanza bianca periventricolare è particolarmente coinvolta mentre la sostanza grigia corticale, il talamo ed i gangli della base sono relativamente risparmiati dal processo patologico. Si osserva un aumento del liquido interstiziale in sede periventricolare. Microscopicamente si osserva una importante gliosi astrocitaria associata a perdita di oligodendrociti.

Il fenomeno si manifesta in modo decrescente via via che ci si allontana dalla superficie ventricolare.

2.4.4. Diagnosi

La diagnosi di idrocefalo normoteso è spesso difficile. Oltre al quadro clinico caratteristico sono disponibili diversi strumenti di indagine paraclinica.

Le tecniche di neuroimaging, in particolare la RMN, permettono di valutare l'entità dell'idrocefalia e di identificare una eventuale eziologia del quadro clinico. Può essere presente (50% dei casi) un'iperintensità

in T2 del parenchima cerebrale periventricolare, verosimilmente correlata all'aumentato contenuto idrico da alterazione della barriera ematoencefalica; tale iperintensità può scomparire dopo l'intervento di derivazione liquorale, ma non ha alcun significato predittivo. Di ausilio diagnostico può essere la puntura lombare sottrattiva. La sottrazione di almeno 30 ml di liquor è infatti in grado di provocare un rapido e significativo miglioramento del quadro clinico, in particolare dei disturbi della marcia. Tuttavia, sono stati descritti numerosi casi di pazienti che, pur non avendo presentato alcun miglioramento con la puntura lombare sottrattiva, hanno risposto positivamente all'intervento di derivazione.

2.4.5. Trattamento

La terapia dell'idrocefalo normoteso è chirurgica. Le derivazioni extratecali (ventricolo-atriale, ventricolo-peritoneale o lombo-peritoneale) hanno risultati sovrapponibili. Particolare attenzione deve essere posta nella scelta del tipo di valvola, evitando una brusca riduzione dei valori di pressione liquorale. In alternativa alla derivazione valvolare viene proposto l'intervento di ventricolo-cisternostomia per via endoscopica.

2.6. Demenza fronto-temporale (FTD) e malattia di Pick

Nelle recenti classificazioni il termine demenza fronto-temporale (FTD) ha assunto un significato sindromico e raggruppa al suo interno uno spettro di disturbi demenziali accumulati da un danno degenerativo frontale e temporale ed un'espressione clinica caratterizzata da disturbi comportamentali. Fanno parte di questo gruppo, oltre alla FTD, la malattia di Pick, l'afasia e l'aprassia progressiva con demenza, la demenza semantica e varie forme di demenza soprattutto a carattere familiare con segni associati di patologia extrapiramidale o del motoneurone.

2.5.1. Epidemiologia

La FTD rappresenta circa il 10-15% di tutte le demenze ed almeno il 25% di tutte le forme ad esordio presenile.

L'età di insorgenza è compresa tra i 50 e i 70 anni ed è segnalata una frequenza lievemente superiore per il sesso femminile.

2.5.2. Eziologia

La FTD ha carattere sia sporadico che familiare (usualmente ad esordio presenile). L'importanza di fattori di tipo ereditario è sottolineata da studi recenti di genetica molecolare che hanno dimostrato la presenza di diverse mutazioni del gene per la proteina tau sul cromosoma 17 (ma anche 3 e 9) nelle forme familiari ad esordio presenile, ma anche in famiglie con fenotipi eterogenei in cui prevalgono disturbi psichici, disturbi del movimento e patologia del motoneurone. Forme abnormi di proteina tau sono state descritte nel cervello di pazienti con DFT

sporadica.

2.5.3. Neuropatologia

Sul piano neuropatologico si osserva un'atrofia circoscritta a carico delle regioni frontali e temporali (talora asimmetrica), comune ai vari sottotipi, ed aspecifica a livello microscopico (gliosi, perdita neuronale, spongiosi superficiale) e per l'assenza o comunque per la rara presenza di lesioni caratteristiche della malattia di Alzheimer. L'assenza di lesioni specifiche contraddistingue la FTD propriamente detta, che per questo è anche denominata "demenza senza caratteri istopatologici distintivi". Alcune alterazioni specifiche, quali la presenza di corpi e cellule di Pick ed il grado di atrofia dei nuclei subcorticali (particolarmente i gangli della base) permettono di differenziare tra loro gli altri quadri neuropatologici.

2.5.4. Sintomatologia

La FTD e la malattia di Pick non sono clinicamente differenziabili e si caratterizzano per la presenza di una sindrome frontale o frontotemporale, in forma di disturbi del comportamento (apatia, aggressività, indifferenza affettiva, disinibizione, stereotipie, anancasmi, iperoralità) dei quali il soggetto è poco cosciente, dell'attenzione, delle funzioni verbali ed esecutive, con una precoce modificazione della personalità.

Il relativo risparmio da parte del processo patologico delle strutture temporali mesiali spiega perché in questi pazienti, e a differenza di quelli con malattia di Alzheimer in fase iniziale, l'apprendimento, le abilità

visuo-spaziali e la memoria episodica in generale siano relativamente preservati.

Altre forme di memoria correlate con la funzionalità prefrontale e/o con la funzione temporale inferiore-laterale (memoria di lavoro, memoria semantica, pianificazione di compiti) sono invece usualmente compromesse.

2.5.5. Trattamento

L'intervento farmacologico ha come obiettivo prioritario il controllo dei sintomi non cognitivi (neurolettici atipici, antidepressivi). Nonostante i pochi studi in letteratura, meno utile appare l'impiego degli inibitori centrali dell'acetilcolinesterasi; la funzione colinergica ed i livelli corticali di colina-acetiltransferasi sembrano infatti relativamente conservati.

2.7. Malattia di Parkinson (PD)

È una malattia a decorso cronico progressivo, definita clinicamente dall'associazione di tremore, rigidità, bradi-acinesia ed instabilità posturale, e neuropatologicamente caratterizzata da gravi alterazioni degenerative della sostanza nera (pars compacta) e dei nuclei pigmentati del tronco cerebrale, con presenza di specifiche inclusioni cellulari (corpi di Lewy) nei neuroni residui.

Descritta inizialmente come «paralisi agitante» da James Parkinson («Essay on the Shaking Palsy», 1817) ed in seguito da Charcot (1872-1873) che ne precisò le caratteristiche cliniche, la malattia ha trovato la sua prima identità neuropatologica con gli studi di Tretiakoff (1919) che sottolineò la costanza delle alterazioni della sostanza nera. Gli studi biochimici hanno permesso di dimostrare l'esistenza di una grave deplezione in dopamina dello striato, come conseguenza del depauperamento neuronale della sostanza nera, fornendo in tal modo un'interpretazione fisiopatologica della malattia (Ehringer e Hornykiewicz, 1960).

2.6.1. Epidemiologia

L'incidenza media della MP è di circa 20 nuovi casi/100.000 abitanti/anno, con un picco di insorgenza della malattia intorno ai 70-75 anni e due code a 40-60 e 80 anni. La prevalenza media si aggira su valori compresi tra 80 e 130 casi/100.000 abitanti. La MP è presente in tutti i paesi del mondo, anche se esistono tassi di incidenza più bassi in alcune nazioni (Cina, Giappone, Polonia) e per certe razze (negri americani, cinesi, giapponesi). Vi è una modesta prevalenza di malattia

nel sesso maschile (1,2/1).

2.6.2. Eziopatogenesi

Al giorno d'oggi si ritiene che la malattia abbia un'eziologia multifattoriale, dove una predisposizione genetica e fattori ambientali interagiscano in modo complesso. Sebbene spesso sia sporadica, esistono delle forme monogeniche. Sono stati trovati cinque geni per il loci genetici possibilmente causali. Sono stati così denominati: PARK1/4 (α -sinucleina); PARK2 (parkina); PARK7 (DJ1); PARK6 (PINK1); PARKS (LRRK2-dardarina).

Le mutazioni del gene dell' α -sinucleina sono associate alle forme autosomiche dominanti (poco frequenti, ma con età d'insorgenza precoce e con progressione rapida), mentre quelle del gene codificante per la parkina sono la causa di forme autosomiche recessive (esordio precoce, spesso contraddistinte da discinesie farmaco-indotte e distonia focale).

Si ipotizza che le alterazioni della funzione mitocondriale e del sistema cellulare deputato all'eliminazione di proteine alterate (sistema ubiquitina-proteasoma), con accumulo di aggregati proteici citotossici, possano essere rilevanti nello sviluppo del danno cellulare.

2.6.2.1. Ipotesi tossica ambientale

Questa ipotesi nasce dall'osservazione che i sintomi tipici possono essere causati da sostanze chimiche. Venne formulata notando che i tossico-dipendenti che assumevano eroina sintetica avente

come contaminante MPTP, sviluppavano una sindrome parkinsoniana con lesioni anatomico-patologiche della SNpc e con buona risposta alla L-DOPA.

2.6.2.2. Ipotesi tossica endogena

Questa ipotesi si basa sul fatto che la normale ossidazione della dopamina (presente in gran quantità a livello nigro-striatale), tramite le MAO cerebrali, produce perossido di idrogeno il quale, se non neutralizzato da enzimi riducenti, determina una perossidazione lipidica delle membrane cellulari con morte cellulare.

2.6.3. Neuropatologia

Le principali alterazioni riguardano la regione mesencefalica, ove già al taglio appare evidente un assottigliamento ed un diffuso pallore della sostanza nera.

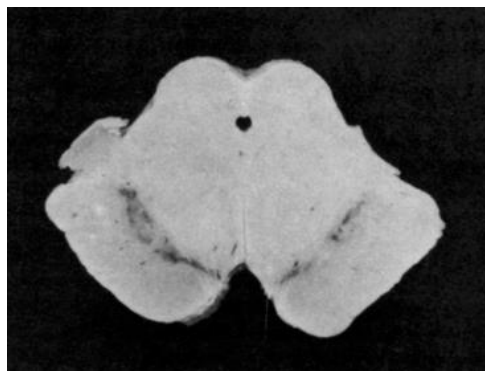


Figura 3 Mesencefalo normale

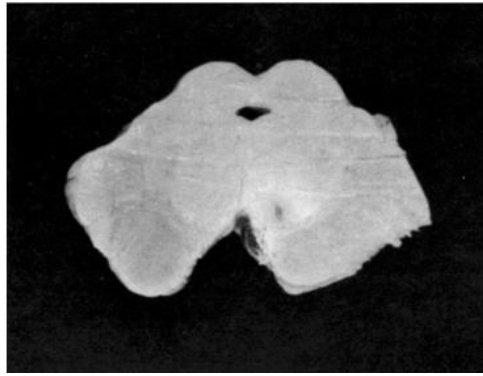


Figura 4 Mesencefalo di soggetto affetto da morbo di Parkinson con depigmentazione pressoché completa della sostanza nera.

Le alterazioni istopatologiche più caratteristiche e costanti sono localizzate nella pars compacta della sostanza nera (regione ventro-laterale), ove è presente una grave rarefazione neuronale con scomparsa pressoché completa dei neuroni pigmentati, cui segue una reazione gliale di entità lieve o moderata (Jellinger, 1987). Il pigmento melaninico si trova libero nel parenchima nervoso oppure fagocitato da macrofagi. Nei neuroni superstiti si osservano, in numero variabile, inclusioni citoplasmatiche ialine (di forma arrotondata con alone periferico chiaro ed una parte centrale fortemente acidofila) denominate «corpi di Lewy», nella cui composizione spicca la presenza di polimeri di α -sinucleina.

Simili alterazioni si osservano anche nelle formazioni pigmentate del tronco cerebrale, in particolare nel locus coeruleus e nel nucleo motore dorsale del vago, così come nella sostanza innominata, nel nucleo basale di Meynert e nelle cellule della colonna intermedio-laterale del midollo spinale.

I «corpi di Lewy» non costituiscono un reperto patognomonico della

malattia di Parkinson, essendo presenti anche in altre malattie degenerative e in circa il 5 % dei cervelli di persone normali con età superiore a 65 anni, ma di fatto rappresentano un aspetto neuropatologico così caratteristico (sono presenti in circa il 76 % dei cervelli di pazienti parkinsoniani) da essere ritenuti indispensabili per confermare la diagnosi di malattia idiopatica.

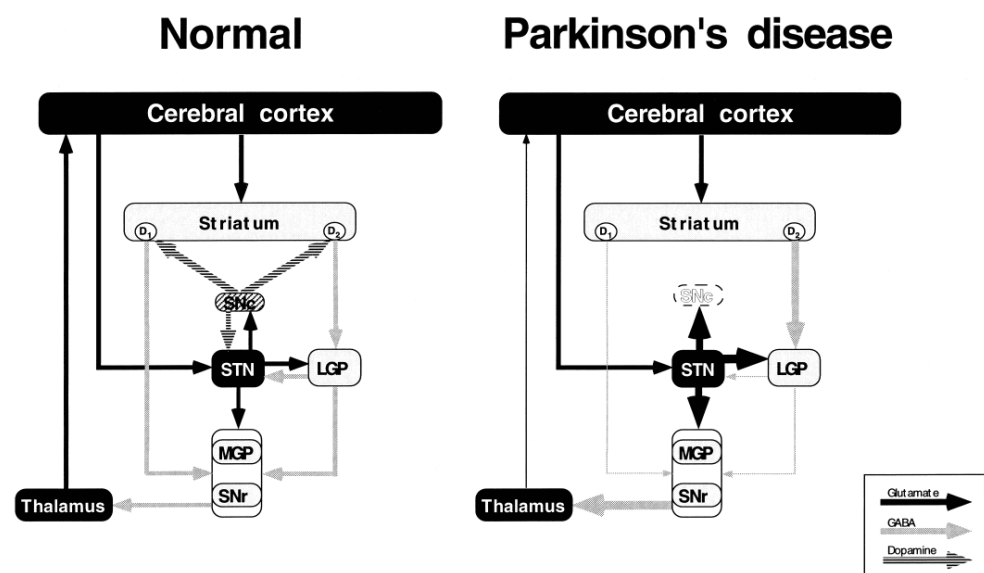
I «corpi di Lewy» caratterizzano anche una rara forma morbosa, definita «malattia dei corpi di Lewy», in cui si localizzano in grande numero nella corteccia cerebrale e nei nuclei grigi sottocorticali conferendo a questa condizione un'identità nosografica su base neuropatologica. Alterazioni più discrete e di incerto significato (alcune delle quali possono rappresentare modificazioni di tipo senile) si riscontrano nello striato e nel pallido e possono riflettere una degenerazione transinaptica legata alla grave e perdurante compromissione della via dopaminergica nigro-striata.

2.6.4. Fisiopatologia

La degenerazione dei neuroni dopaminergici nigro-striatali determina una riduzione di dopamina nel putamen e nel nucleo caudato, oltre che nelle altre vie dopaminergiche (mesolimbico-corticale, tuberoinfundibolare) e nel midollo spinale. Queste alterazioni hanno un effetto sulle vie diretta e indiretta dei nuclei della base. La dopamina infatti ha azione "facilitante" il movimento agendo a livello striatale sui neuroni dai quali originano le due vie. La liberazione tonica di dopamina a livello striatale da parte dei neuroni nigrali modula le due vie regolando l'output

inibitorio dei nuclei della base e quindi l'attivazione delle fibre eccitatorie talamo-corticali. Quindi in questo caso avremo iperattività dei nuclei efferenti inibitori dei gangli della base con inibizione dei neuroni talamici e della corteccia cerebrale.

Per capire meglio come la PD influisca sui circuiti dei BG, la seguente schematizzazione risulterà particolarmente utile (Blandini, Nappi, Tassorelli, & Martignoni, 2000):



Come si evince da questa figura, in condizioni normali vi sono due circuiti: la via diretta e la via indiretta.

La prima ha origine dal SNpc che manda efferenze dopaminergiche (freccia zebra) allo striato attraverso i recettori D1, da cui parte un assone GABAergico ad attività inibitrice (freccia grigia) nei confronti del Globo Pallido interno e della Substantia Nigra Pars Reticulata. Questi ultimi due nuclei, inibiti, non potranno silenziare il talamo, che sarà quindi libero di secernere efferenze glutammatergiche eccitatorie (freccia nera).

D'altro canto, la via indiretta, sfruttando una stazione intermedia al Pallido Esterno e al Nucleo Subtalamico, ha come effetto finale il silenziamento del talamo.

Nella PD, venendo a mancare l'attività dopaminergica della SNpc, lo striato non potrà inibire il Pallido Interno e la Pars Reticulata, le quali invieranno efferenze GABAergiche al talamo.

2.6.5. Sintomatologia

La sintomatologia all'esordio tende ad essere unilaterale (o asimmetrica) e può rimanere tale per molti anni (assai di rado definitivamente), anche se minimi segni obiettivi controlaterali possono essere evidenziati dall'esame neurologico.

I segni cardinali della malattia sono rappresentati dalla triade: tremore, rigidità, acinesia, e più tardivamente da alterazioni della postura e dell'equilibrio, variamente combinati per intensità ed ordine di comparsa.

Tremore. – Il tremore parkinsoniano si manifesta a riposo ed è causato dalla contrazione ritmica di tipo alternante di muscoli antagonisti con una frequenza di 4-6 scosse al secondo (Hz.). Scompare durante l'esecuzione di movimenti volontari, anche se nelle forme più gravi ed avanzate, il movimento volontario, attenua, ma può non sopprimere completamente il tremore. Circostanze esterne sono in grado di influenzarlo e modificarlo: la fatica, le emozioni, il calcolo mentale e tutte le situazioni in cui il paziente crede di essere osservato, determinano un aumento dell'intensità del tremore, che si attenua invece in condizioni di

tranquillità, per scomparire completamente durante il sonno. Si localizza preferenzialmente, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, agli arti ed in particolare ai segmenti distali dell'arto superiore: il pollice presenta movimenti di abduzione-adduzione e le altre dita di flesso-estensione, realizzando un movimento descritto come «contare monete» o «confezionare pillole». Anche la mano può essere sede di movimenti di flesso-estensione e prono-supinazione; l'arto inferiore è colpito meno frequentemente, raramente in fase iniziale, con movimenti distali di flesso-estensione del piede. Il capo è raramente coinvolto, anche se il tremore può diffondere alla mandibola ed alle labbra. Occorre ricordare che nei parkinsoniani si osservano comunemente tremori posturali (con varie frequenze: 6-7 e 9.5-11 Hz.) durante il mantenimento di specifiche attitudini degli arti superiori, spesso nelle fasi iniziali di malattia ed anche in assenza del tipico tremore a riposo, che possono porre problemi diagnostici differenziali rispetto alle varie forme di «tremore essenziale».

Rigidità. – Sintomo caratteristico e costante, la rigidità può costituire per lungo periodo di tempo il solo segno clinico della malattia. Consiste in un aumento del tono muscolare apprezzato dal paziente come «irrigidimento» muscolare e dall'esaminatore come una resistenza continua al movimento passivo, d'intensità analoga in gruppi muscolari antagonisti, costante per tutto l'ambito della manipolazione, definita «plastica» (ricorda la flessibilità della cera o di un tubo di piombo). Queste caratteristiche semeiologiche contrastano con la distribuzione selettiva e la dipendenza dalla velocità di stiramento della «spasticità».

La rigidità colpisce tutti i gruppi muscolari: inizialmente localizzata alla muscolatura assiale, cervicale e prossimale degli arti, tende successivamente ad interessare anche le estremità distali ed a prevalere nei gruppi muscolari flessori ed adduttori, determinando il particolare atteggiamento posturale del parkinsoniano, definito «camptocormia»: il capo ed il tronco in lieve flessione, le spalle in avanti, le braccia aderenti al torace, gli avambracci semiflessi ed intraruotati, le cosce addotte e in modesta flessione rispetto al tronco, le gambe leggermente flesse ed i piedi in posizione d'iniziale varismo. Sovrapposti alla rigidità, si apprezzano durante la mobilizzazione passiva (specie al polso ed al gomito) piccoli, regolari e ritmici cedimenti dell'ipertonìa muscolare descritti come fenomeno della «ruota dentata» o «troclea», attribuito ad una reazione di allungamento-accorciamento, anche se recentemente è stato suggerito che tale fenomeno possa esprimere la sovrapposizione di scariche di attività di un tremore d'azione subclinico.

Acinesia. – Questo termine è semeiologicamente riferito ad una globale riduzione della motilità (volontaria, automatica, associata e riflessa), mentre il termine bradicinesia si riferisce alla lentezza e alla faticabilità con cui sono eseguiti i movimenti volontari.

I movimenti associati ed automatici, che normalmente vengono eseguiti in modo regolare ed armonioso senza l'intervento della volontà, sono compromessi e richiedono attenzione e concentrazione. Ad esempio, i movimenti spontaneamente eseguiti durante una conversazione quali l'uso delle mani, incrociare le gambe, modificare la posizione sulla sedia,

sono ridotti o assenti.

Il movimento volontario è quantitativamente ridotto ed alterato in tutte le fasi della sua realizzazione: movimenti ripetitivi, di tipo rapido alternato, come battere ritmicamente le dita della mano o del piede, aprire e chiudere il pugno, pronare e supinare l'avambraccio sono eseguiti lentamente con una graduale riduzione in ampiezza ed in completezza. La deambulazione avviene lentamente ed a piccoli passi, i piedi sono strisciati al suolo prevalentemente con la punta, i movimenti pendolari degli arti superiori sono notevolmente ridotti od aboliti. L'avvio alla marcia è particolarmente difficoltoso: il paziente avverte i piedi come incollati al pavimento e solo dopo ripetuti tentativi di messa in moto inizia a camminare.

Analogamente, nei tentativi di cambiare direzione (dietro-front), quando incontra un ostacolo, nel passaggio attraverso spazi ristretti (ad esempio, il vano di una porta) il paziente esita e si blocca (fenomeno dell'acinesia paradossa o «freezing»). Nelle fasi più avanzate di malattia, l'atteggiamento spontaneo in flessione del tronco favorisce una tendenza costante all'anteropulsione, che può evidenziarsi con una progressiva accelerazione dell'andatura, «come se inseguisse il proprio centro di gravità» (fenomeno della «festinazione»).

La perdita della normale espressione facciale (ipo-amimia) è spesso un segno precoce: i tratti fisionomici sono fissi (avendo perduto la capacità espressiva di emozioni e sentimenti) conferendo al soggetto un aspetto impassibile ed inespressivo, la rima palpebrale è leggermente più allargata della norma, l'ammicciamento è raro.

Il linguaggio è monotono, lento, senza inflessione; il discorso perde la sua normale prosodia, l'articolazione è irregolare ed intercisa, la voce è ipofonica. In alcuni casi, dopo l'inizio difficoltoso e lento, il discorso mostra una tendenza alla progressiva accelerazione, fenomeno detto «festinazione del linguaggio». Più raramente, nelle forme avanzate, compare palilalia, cioè ripetizione iterativa per più volte di una parola, o più spesso di una sillaba o di un frammento sillabico. Con il progredire della malattia, la disartria può rendere la parola inintelligibile. Anche le alterazioni della scrittura rappresentano spesso uno dei segni clinici iniziali: i caratteri grafici sono irregolari, ineguali, disturbati dal tremore e vanno facendosi sempre più piccoli, realizzando la tipica micrografia del parkinsoniano. Nelle fasi avanzate la scrittura può divenire totalmente illeggibile.

Alterazioni posturali. – Il prevalere dell'ipertonia nei gruppi muscolari flessori ed adduttori comporta lo sviluppo di uno specifico atteggiamento posturale («camptocormia») che può associarsi, col tempo, ad alterazioni scheletriche (cifo-scoliosi); talora la prevalenza unilaterale della sintomatologia condiziona lo sviluppo di alterazioni posturali sul piano frontale (inclinazione laterale della colonna). Deformazioni posturali si verificano anche alle mani (flessione delle articolazioni metacarpo-falangee con iperestensione delle articolazioni interfalangee) ed ai piedi (estensione dell'alluce con atteggiamento «a martello» delle altre dita, che costituisce il c.d. «piede striatale», erroneamente interpretato, talora, come una risposta plantare

estensoria).

Col progredire della malattia alle deformazioni sopra descritte si associa una progressiva compromissione dei meccanismi riflessi di fissazione posturale: nell'alzarsi, ad esempio, dalla posizione seduta il paziente tende a ricadere all'indietro sulla seggiola. Tale instabilità posturale (evidenziabile semeiologicamente con la «prova della spinta») può divenire responsabile di antero-retropulsione e di cadute a terra, limitando gravemente l'autonomia.

Altri segni o sintomi. – Mentre le sensibilità obiettive non sono compromesse, i malati lamentano spesso disturbi sensitivi soggettivi, quali: parestesie o disestesie di vario tipo, dolori e crampi muscolari (assai fastidiosi, ma spesso indefiniti e mal localizzati). I movimenti oculari risultano normali, tranne per un deficit della convergenza, una limitazione dello sguardo coniugato di verticalità verso l'alto ed una ridotta velocità dei movimenti saccadici. È possibile la presenza di blefarospasmo.

La scialorrea è sintomo frequente nelle fasi avanzate di malattia ed è espressione di un'inadeguata deglutizione spontanea. Talora può essere presente disfagia di grado lieve.

Un'importante disfunzione vegetativa è sempre presente: aumento della sudorazione (iperidrosi), con secrezione sebacea della cute (specie del volto), costipazione; più rare le turbe della minzione (pollachiuria, nicturia, incontinenza) e possibili le alterazioni della termoregolazione. L'ipotensione ortostatica si manifesta clinicamente in circa il 10% dei

casi con vertigini e fenomeni presincopali.

I disturbi del sonno possono essere considerati un'evenienza frequente (60-90% dei casi di parkinsonismo) e comprendono, tra l'altro, parasonnie (sogni vividi, incubi, disturbi comportamentali del sonno REM) e disturbi motori (mioclono, sindrome delle gambe senza riposo, movimenti periodici del sonno).

Alterazioni cognitive. – Il riscontro di turbe dell'affettività (stati disforici, crisi d'ansia, stati depressivi, astenia, abulia, inerzia) è osservazione frequente e da tempo nota. Più complesso, invece, è il problema della compromissione delle funzioni cognitive: la presenza di deficit cognitivi è stata dimostrata da studi epidemiologici e neuropsicologici, ma restano importanti controversie circa la precisa natura delle alterazioni neuropsicologiche, il loro substrato neuropatologico e neurochimico, l'effettiva prevalenza.

Nonostante le ampie differenze percentuali riportate in letteratura, si può ritenere che circa il 20 % dei soggetti parkinsoniani presentino anche un quadro di demenza. In considerazione del possibile sviluppo di una compromissione delle funzioni cognitive, l'uso dei farmaci anticolinergici (specie nei malati di età più avanzata) deve essere sempre considerato con cautela.

Le caratteristiche neuropsicologiche del deterioramento intellettuale parkinsoniano sono state analizzate non solo rispetto a soggetti normali di controllo, ma soprattutto rispetto ai dementi con malattia di Alzheimer. Pur in presenza di alcune somiglianze, il tipo di compromissione

neuropsicologica risulta assai diverso in queste due patologie suggerendo nella malattia di Parkinson un prevalente interessamento delle funzioni legate ai lobi frontali (compromissione visuo-spaziale, alterata fluency verbale, deficit di attenzione, ridotta capacità di ricordo tardivo, perseverazione, alterazioni dell'ordinamento sequenziale e temporale).

2.6.6. Diagnosi

La diagnosi di malattia di Parkinson è clinica e si basa sull'identificazione di alcune combinazioni di sintomi o segni motori cardinali. Tuttavia, la diagnosi clinica può non essere confermata dai riscontri autoptici in circa il 25% dei casi per cui occorre prendere in considerazione l'esclusione di forme di parkinsonismo atipico o secondario. Tra i criteri clinici fondamentali va sempre inclusa la verifica della responsività al trattamento farmacologico con L-DOPA. Le indagini di laboratorio contribuiscono solo parzialmente alla diagnosi. La TC e la RM non evidenziano alterazioni specifiche, ma devono considerarsi indagini fondamentali al fine di escludere possibili cause secondarie di parkinsonismo; la PET (utilizzando come marcatore la [18F]-fluorodopa o la [11C]-raclopride) e la SPECT (con marcatori il [123I]-FB-βCIT o il [123I]IBZM) sono in grado di dimostrare una ridotta captazione dei traccianti a livello nigrostriatale.

La diagnosi differenziale deve porsi principalmente nei confronti di altre patologie del sistema extrapiramidale, in particolare con i quadri di tremore essenziale, di parkinsonismo atipico o «parkinson-plus» e di

parkinsonismo sintomatico. L'esordio unilaterale, la presenza del classico tremore a riposo, il decorso lentamente progressivo, la risposta positiva al trattamento con L-DOPA rappresentano elementi probativi per la diagnosi di Parkinson idiopatico. Al contrario, la mancata risposta al trattamento dopaminergico od il riscontro precoce di turbe della sfera cognitiva, grave compromissione autonoma, alterazioni posturali o cadute, alterazioni della motilità oculare o di segni associati cerebellari o piramidali orienta la diagnosi verso patologie diverse (paralisi sopranucleare progressiva, atrofia multisistemica, degenerazione cortico-basale, malattia da corpi di Lewy diffusi, demenze).

2.6.7. Trattamento

Il trattamento è, ad oggi, sintomatico, indirizzato cioè a compensare il deficit dopaminergico alla base dei sintomi principali. Accanto ad esso, sono state recentemente prospettate terapie di tipo neuroprotettivo, tese a rallentare la progressione della malattia, ed approcci neurochirurgici.

Trattamento sintomatico. – Molti farmaci possono esercitare un effetto positivo sulla sintomatologia parkinsoniana, tra questi la L-DOPA resta il farmaco più affidabile ed efficace. Un'accesa controversia, tuttavia, è sorta (in conseguenza del possibile sviluppo della «sindrome da trattamento prolungato con levodopa») e sul tipo di farmaci e sul tempo di utilizzazione.

Nelle fasi iniziali di malattia (quando la compromissione motoria è di grado lieve, tale da non interferire con le attività quotidiane) il trattamento sintomatico può essere non necessario, oppure possono

essere utilizzati farmaci a potenziale significato neuroprotettivo (selegilina), anticolinergici ed amantadina.

Gli anticolinergici (trisyfenidile, biperidene, orfenadrina, biperidina) sono stati i primi farmaci impiegati nel trattamento della malattia: bloccando i recettori muscarinici a livello degli interneuroni striatali sono in grado di attenuare l'iperfunzione colinergica relativa ed inducono un beneficio clinico (quantificabile, tuttavia, in misura non superiore al 20%), in particolare, sulla rigidità, il tremore, la scialorrea. Gli effetti collaterali più frequenti delle sostanze anticolinergiche sono xerostomia, nausea, sensazioni vertiginose, turbe dell'accomodazione, talora ritenzione urinaria e stati confuso-allucinatori; inoltre è frequente l'ipersensibilizzazione. L'impiego degli anticolinergici, attualmente assai meno diffuso, può interferire con l'assorbimento della L-DOPA, è controindicato nel glaucoma e sconsigliato nei soggetti di età superiore ai 65-70 anni per la possibilità di indurre turbe mnesiche, cognitive e psichiche.

L'amantadina è dotata di una modesta azione anticolinergica ed esplica, inoltre, un parziale effetto dopamino-agonista indiretto favorendo la liberazione di dopamina dai siti di accumulo. L'effetto terapeutico è precoce, interessando sia acinesia che rigidità, ma solitamente di entità e durata limitata. Infrequenti gli effetti collaterali (edemi, livedo reticularis). Il suo impiego attuale è legato alla dimostrazione di un netto effetto anti-discinetico.

Col progredire della malattia diviene necessario un trattamento sintomatico più adeguato, e si pone, pertanto, il problema della scelta

tra l'impiego della levodopa e quello dei dopamino-agonisti (o della loro associazione).

La L-DOPA che, come detto, costituisce l'immediato precursore naturale della dopamina in cui viene convertita dall'enzima decarbossilasi aromatica, viene attualmente somministrata in associazione con inibitori periferici della decarbossilasi (carbidopa o benserazide) che hanno consentito una notevole riduzione degli effetti collaterali gastro-enterici (nausea, vomito) e cardiocircolatori (ipotensione ortostatica, turbe del ritmo). La L-DOPA induce nella grande maggioranza dei pazienti un rapido e significativo miglioramento (quantificabile in misura superiore al 50%) della sintomatologia, in particolare, della rigidità e dell'acinesia, assai meno del tremore.

Il limite all'impiego della L-DOPA è costituito dal fatto, già ricordato, che una larga percentuale di pazienti (con un'incidenza compresa tra il 5-10% per anno di trattamento) va incontro dopo un numero variabile di anni, alla «sindrome da trattamento protratto con L-DOPA» (inadeguata e declinante risposta terapeutica, fluttuazioni cliniche, discinesie). A questo riguardo, l'introduzione in commercio dei preparati di L-DOPA a dismissione ritardata può consentire una stimolazione dopaminergica più fisiologica, ma non sembra in grado di ridurre il rischio di sviluppare fluttuazioni cliniche.

Gli agonisti dopaminergici sono in grado di stimolare direttamente i recettori postsinaptici (con diversa specificità verso i cinque sottotipi, D1-D5), non inducono la formazione di radicali liberi, sono caratterizzati da una maggiore durata d'azione e alcuni possono essere somministrati

per via parenterale. Si dividono in ergot-derivati (bromocriptina, pergolide, lisuride, cabergolina) e non-ergolinici (apomorfina, pramipexolo, ropinirolo). Tali farmaci dimostrano un'efficacia sicuramente inferiore a quella della levodopa se utilizzati in monoterapia: solo una minoranza di pazienti, intorno al 25 %, conserva nel tempo un sufficiente beneficio sintomatico dal loro impiego. Gli agonisti dopaminergici diretti, tuttavia, sono associati ad un minor rischio di fluttuazioni cliniche o discinesie ed anzi il loro impiego precoce può prevenirne o ritardarne la comparsa. È possibile anche una strategia terapeutica basata sull'associazione precoce di L-DOPA ed agonisti dopaminergici. Tra i principali effetti collaterali degli agonisti dopaminergici occorre ricordare: nausea, ipotensione ortostatica, turbe psichiche, edemi degli arti inferiori, eritromelalgie.

Farmaci	Meccanismo
1. Anticolinergici – Triesifenidile – Biperidene – Orfenadrina – Bornaprina	Blocco recettori muscarinici (interneuroni striatali)
2. Amantadina	Aumento della liberazione di DA Antagonismo recettori NMDA
3. Levodopa (*)	Incremento sintesi di DA
4. DA-agonisti – Apomorfina (**) – Bromocriptina – Lisuride – Pergolide – Cabergolina – Ropinirolo – Pramipexolo	Stimolazione diretta DA-recettori postsinaptici
5. Inibitori MAO-B – Selegilina	Inibizione della degradazione della DA
6. Inibitori COMT – Entacapone	Incremento biodisponibilità della DA

DA = dopamina, NMDA = n-metil-d-aspartato, MAO-B = monoamino-ossidasi tipo B, COMT = catecol-metil-transferasi.

(*) in associazione con carbidopa/benserazide (preparati standard e ritardo)

(**) per iniezione sottocutanea o infusione

Trattamento neuroprotettivo. – La neuroprotezione è un intervento terapeutico finalizzato a rallentare o bloccare la progressione della degenerazione neuronale agendo sui meccanismi patogenetici. Numerosi farmaci (antiossidanti, antieccitotossici, antiapoptotici, neurotrofici) sono stati proposti o sperimentati. In particolare, è stato suggerito che l'impiego della selegilina (Deprenyl), un inibitore irreversibile dell'enzima monoaminoossidasi tipo B, potrebbe modificare la naturale evoluzione della malattia, posticipando l'impiego della L-DOPA; è verosimile, tuttavia, che i risultati osservati siano in larga parte attribuibili ad un effetto sintomatico ritardato. Altre sostanze (ad esempio antagonisti NMDA, dopamino-agonisti) sono attualmente in fase di

studio.

Trattamento chirurgico. – In epoca pre-L-DOPA la chirurgia stereotassica è stata ampiamente utilizzata, avendo come «bersaglio» i nuclei talamici (ventrolaterale, ventrale-intermedio). La talamotomia unilaterale era in grado di abolire o ridurre significativamente il tremore controlaterale (ed in minor misura la rigidità), ma non l'acinesia, e dimostrava un'incidenza di effetti collaterali di tipo emiparetico pari a circa il 10 %. Interventi stereotassici di pallidotomia posteriore si sono dimostrati in grado di migliorare globalmente il quadro clinico parkinsoniano (ed in particolare le manifestazioni discinetiche indotte da L-DOPA).

Infine, lo sviluppo di tecniche di stimolazione cerebrale profonda («deep brain stimulation», DBS) ha consentito un ulteriore miglioramento dell'approccio chirurgico grazie alla reversibilità ed alla minor incidenza di effetti collaterali. Attualmente si ritiene che la DBS del nucleo subtalamico rappresenti il trattamento chirurgico più efficace, in grado di determinare un miglioramento globale della sintomatologia parkinsoniana ed una netta riduzione del dosaggio di L-DOPA. La chirurgia stereotassica funzionale costituisce una valida opzione terapeutica per la fase avanzata di malattia, complicata da fluttuazioni cliniche ed ipercinesie.

2.8. Parkinsonismi degenerativi atipici

2.8.1. Atrofia multisistemica (MSA)

Il termine «atrofia multisistemica» (AMS), introdotto da Graham e Oppenheimer (1969), viene riferito ad una sindrome caratterizzata clinicamente dalla combinazione variabile di segni parkinsoniani, autonomici, piramidali e cerebellari. Di fatto una grande parte dei casi inquadrabili come atrofia multisistemica sono stati descritti in passato sotto diverse etichette diagnostiche (atrofia olivo-ponto-cerebellare, ipotensione ortostatica idiopatica o insufficienza autonoma pura, sindrome di Shy-Drager, degenerazione strio-nigrica) e molti casi vengono erroneamente diagnosticati come malattia di Parkinson idiopatica.

2.7.1.1. Epidemiologia

Sulla base dei riscontri autoptici è possibile ipotizzare un'incidenza relativa pari al 10 % circa dei pazienti con «parkinsonismo». La malattia esordisce mediamente tra 45 e 59 anni (meno del 4 % dei casi sono stati descritti prima dei 39 anni e dopo i 70 anni). La durata media di malattia è di circa 7 anni, ma la comparsa dei sintomi autonomici può essere precoce e per lungo tempo misconosciuta.

2.7.1.2. Neuropatologia

Le AMS sono accomunabili e identificabili sulla base di precisi criteri neuropatologici, costituiti da:

- a) riscontro di degenerazione primaria sporadica (con rarefazione neuronale e gliosi) di almeno due strutture tra putamen, caudato, pallido, sostanza nera, locus coeruleus, olive inferiori, nuclei pontini, cellule del Purkinje, colonna intermediolaterale e nucleo di Onuf midollari;
- b) presenza di specifiche inclusioni citoplasmatiche oligodendrogliali, costituite da proteine acide fibrillari, tra cui è presente l' α -sinucleina. Quest'ultimo riscontro suggerisce una possibile associazione tra AMS e malattie da corpi di Lewy nell'ambito delle « α sinucleinopatie».

2.7.1.3. Sintomatologia

I segni parkinsoniani sono quelli di più frequente riscontro (87%) e predominano nella variante «strio-nigrica»: prevale l'aspetto acinetico-ipertonico, ma il classico tremore a riposo può essere presente e la distribuzione della sintomatologia può essere asimmetrica .

La sintomatologia parkinsoniana può presentarsi isolatamente rendendo la diagnosi differenziale nei confronti della malattia idiopatica di Parkinson difficile e dipendente dalla sola risposta terapeutica alla levodopa, che può essere inizialmente presente ma tende rapidamente a scomparire in rapporto alla marcata degenerazione dello striato.

I segni cerebellari (54%) sono meno frequenti, predominano nella variante «olivo-pontocerebellare» e sono rappresentati

principalmente da tremore intenzionale, disartria, nistagmo, atassia della marcia.

Le forme familiari (con ereditarietà autosomica recessiva o dominante) di atrofia olivo-ponto-cerebellare debbono essere considerate separatamente dall'atrofia multisistemica. Da questa sono distinte per alcuni aspetti neuropatologici, la precoce età di esordio, il lungo decorso a carattere progressivo.

Anche i segni piramidali sono meno frequenti (49%) e sono costituiti da iper-reflessia osteotendinea, risposte plantari in estensione, spasticità.

La disfunzione autonómica rappresenta, invece, un sintomo quasi costante (fino al 97%) nel decorso della malattia, più frequentemente con il coinvolgimento della sfera genito-urinaria (impotenza nell'uomo, incontinenza nella donna), mentre l'ipotensione ortostatica sintomatica è presente in circa il 68% dei casi e nel 15% risulta di notevole gravità.

I sintomi autonomici usualmente non si manifestano isolatamente, ma possono talora passare inosservati e quindi risultare sottostimati. Il loro riscontro precoce costituisce uno dei più sicuri segni predittivi di una diagnosi corretta. Sono possibili, inoltre, disturbi comportamentali del sonno REM e stridor laringeo.

2.7.1.4. Diagnosi

Come detto la diagnosi clinica può risultare difficile e riposa su alcuni criteri essenziali (tra cui la sporadicità della sintomatologia,

l'età d'esordio superiore ai 30 anni, la mancata risposta alla terapia dopaminergica), recentemente identificati (Gilman et al., 1999). La diagnosi differenziale va posta principalmente con la malattia idiopatica di Parkinson (da cui può essere differenziata per l'esordio bilaterale, l'assenza di tremore, le frequenti manifestazioni distoniche, la rapida progressione e, soprattutto, la mancata od incompleta risposta al trattamento con levodopa), le forme familiari di atrofia olivo-ponto-cerebellare, la paralisi sopranucleare progressiva (verso cui orienta il riscontro di una paralisi verticale dello sguardo), la degenerazione cortico basale (verso cui orienta il riscontro di aprassia segmentale).

Le indagini strumentali risultano scarsamente discriminanti: la TC può documentare un quadro aspecifico di atrofia (soprattutto delle strutture sottotentoriali), la RM (sequenze T2 pesate) può evidenziare ipointensità putaminali (attribuite ad aumentato deposito di ferro), l'elettromiografia degli sfinteri (uretrale e rettale) può evidenziare segni di denervazione e reinnervazione (potenziali di unità motoria di durata ed ampiezza aumentate con elevata incidenza di polifasici), la cui specificità appare tuttavia ancora incerta.

2.7.1.5. Trattamento

Non esiste un trattamento specifico per la compromissione cerebello-piramidale. La sintomatologia parkinsoniana può rispondere positivamente alla terapia con levodopa (o agonisti

dopaminergici), ma la risposta è di norma incompleta, di breve durata (1-2 anni) e declinante nel tempo. L'ipotensione ortostatica può essere alleviata dall'impiego di fluoroidrocortisone.

2.8.2. Degenerazione cortico-basale (CBD)

Originariamente descritta da Rebeiz et al. (1967) come «degenerazione cortico-dentatonigrica con acromasia neuronale», costituisce un'entità nosografica distinta caratterizzata clinicamente da un parkinsonismo, ad esordio tardivo e non rispondente alla levodopa, associato a movimenti involontari e segni precoci di compromissione corticale. Lo spettro fenotipico della malattia si è recentemente allargato includendo anche presentazioni con demenza o alterazioni del comportamento.

2.7.2.1. Epidemiologia

Seppur riconosciuta più frequentemente, la DCB rimane una condizione rara; colpisce entrambi i sessi e compare con modalità sporadiche nell'età medio-avanzata della vita (sesta-ottava decade).

2.7.2.2. Neuropatologia

Il quadro neuropatologico evidenzia alcune somiglianze con la malattia di Pick e la PSP. È presente un'atrofia corticale asimmetrica soprattutto delle regioni fronto-parietali e rolandiche con degenerazione dei tratti corticospinali ed ingrandimento ventricolare.

È presente depauperamento dei neuroni corticali, con rigonfiamento, acromasia ed inclusioni di quelli residui. La sostanza nera appare depigmentata con perdita di neuroni e gliosi nella pars compacta, ma senza corpi di Lewy; sono presenti, invece, inclusioni neuronali basofile. Altre strutture sottocorticali, troncali e cerebellari possono essere variamente compromesse.

2.7.2.3. Sintomatologia

Il quadro clinico è costituito da una sindrome acinetico-ipertonica (ma il tremore può essere presente), ad esordio insidioso con spiccata asimmetria e variabile progressione controlaterale, cui costantemente si associano aprassia ideomotoria (meno comuni risultano l'aprassia segmentale e bucco-linguale). Turbe sensitive (astereognosia, ridotta grafestesia, estinzione tattile), turbe del linguaggio (parafasie) e segni piramidali (iper-reflessia, risposta plantare estensoria) sono infrequenti nelle fasi iniziali di malattia. Altri segni clinici frequentemente presenti sono rappresentati da tremore posturale irregolare (6-8 Hz.), mioclonie focali d'azione o stimolo-dipendenti, posture distoniche in flessione degli arti superiori, movimenti coreo-atetotici. Possono essere presenti alterazioni dell'oculomotone (paralisi sopranucleare, blefarospasmo o aprassia oculo-palpebrale) e nel 50% dei pazienti si manifesta il caratteristico fenomeno dell'«arto alieno». Il decorso progressivo, con comparsa di una sindrome disesecutiva (analoga a quella della paralisi sopranucleare progressiva) e turbe bulbari,

conduce ad una condizione di immobilità rigida entro 5-7 anni ed all'exitus per complicanze respiratorie.

2.7.2.4. Diagnosi

Il quadro clinico completo è sufficientemente caratteristico, altrimenti risultano non semplici i quesiti diagnostico-differenziali nei confronti di altre patologie extrapiramidali (malattia idiopatica di Parkinson, parkinsonismo in corso di PSP o AMS, malattia di Wilson, malattia di Huntington) o di forme atipiche di malattia di Pick.

Gli esami bioumorali risultano normali, mentre le indagini neuroradiologiche (TC, RM) sono in grado di documentare nel tempo l'ingravescente processo di atrofia corticale frontoparietale asimmetrica, con cui si correlano i reperti di tipo funzionale (PET con [18F]-fluorodopa). Le manifestazioni miocloniche possono essere associate a specifiche alterazioni elettrofisiologiche.

2.7.2.5. Trattamento

Non esiste un trattamento farmacologico efficace dal momento che la malattia non risponde alla levodopa o agli agonisti dopaminergici; il clonazepam può essere utilizzato per il controllo del tremore e delle mioclonie; le infiltrazioni con tossina botulinica possono controllare le manifestazioni distoniche.

2.8.3. Paralisi sovranucleare progressiva (PSP)

Descritta originariamente come entità nosografica indipendente da Steele, Richardson e Olszewski (1964), è caratterizzata da una degenerazione progressiva acquisita di strutture troncali che si manifesta clinicamente con: oftalmoplegia sopranucleare, distonia assiale, marcata disartria, segni pseudobulbari e decadimento mentale.

2.8.3.1. Epidemiologia

La malattia è relativamente rara, la prevalenza è stata stimata pari a circa l'1% dei casi di malattia di Parkinson, con una lieve prevalenza nel sesso maschile (3:2). È per lo più sporadica, anche se sono stati descritti casi familiari. L'età media d'esordio risulta intorno ai 60 anni e la sopravvivenza media è di circa 6 anni.

2.8.3.2. Neuropatologia

Le alterazioni degenerative (rarefazione neuronale, gliosi astrocitica, degenerazione neurofibrillare, fenomeni vacuolari) riguardano principalmente il pallido (segmento interno), il nucleo subtalamico, la sostanza nera (pars compacta), il collicolo superiore, le aree pretettali, la sostanza grigia periacquedottale ed i nuclei pontini; meno intensamente colpiti il nucleo dentato, il nucleo rosso, lo striato, il talamo, le olive bulbari. La degenerazione neurofibrillare (sia di tipo «globoso» che «a fiamma») presenta aspetti ultrastrutturali (nonostante la prevalenza dei filamenti

rettilinei su quelli elicoidali) ed antigenici analoghi a quelli che caratterizzano la malattia di Alzheimer.

Inoltre, a differenza della malattia di Parkinson, è stata osservata una compromissione degli interneuroni colinergici striatali (con riduzione dell'attività dell'enzima colin-acetiltransferasi), mentre più discussa è l'esistenza di una compromissione colinergica corticale.

2.8.3.3. Sintomatologia

- ♦ *Sintomi neuro-oftalmologici:* l'oftalmoplegia s'instaura gradualmente con paresi dello sguardo coniugato verticale, dapprima verso l'alto, ma successivamente assai più grave verso il basso. La natura sopranucleare dell'oftalmoplegia è dimostrata dalla mancanza di movimenti oculari volontari, con relativa integrità di quelli riflessi (ad esempio, il «fenomeno degli occhi di bambola» è conservato). Concomita generalmente una compromissione della convergenza oculare e, talora, alterazioni della motilità oculare intrinseca. I movimenti saccadici sono i primi ad essere compromessi, così come il nistagmo ottico-cinetico e le componenti rapide del nistagmo da stimolazione calorica. Anche i movimenti oculari orizzontali possono deteriorarsi nelle fasi più tardive di malattia. Altre non rare manifestazioni sono costituite da: rarità dell'ammicciamento, ptosi palpebrale, blefarospasmo, aprassia oculo-palpebrale (per inibizione dell'elevatore delle palpebre).

L'oftalmoplegia, le frequenti retrazioni palpebrali con corrugamento frontale e l'ipomimia conferiscono al paziente (nonostante l'assenza di deficit campimetrici o dell'acuità visiva) una caratteristica espressione fissa ed attonita («staring gaze»), con necessità di ruotare il capo per fissare i presenti.

- ♦ *Sintomi extrapiramidali*: è presente una sindrome acinetico-iperotonica con distribuzione solitamente simmetrica e assenza del tremore a riposo ma, al contrario della postura flessoria che caratterizza i pazienti parkinsoniani, nel 60-70 % dei casi prevale una distonia assiale in estensione: il collo è estremamente rigido ed iperesteso, mentre il paziente assume nella stazione eretta un atteggiamento in iperlordosi.

Questo atteggiamento posturale, unitamente alla compromissione dei riflessi di raddrizzamento, rende ragione della tendenza alle cadute all'indietro.

- ♦ *Sintomi pseudobulbari*: sono presenti in tutti i pazienti (talora anche nelle fasi iniziali) ed il più importante è costituito dalla disartria di tipo cortico-bulbare, con parola rallentata e talora disfonia, che può evolvere fino all'anartria. La disfagia, per i solidi ed i liquidi, compare più tardivamente; il riso ed il pianto spastico sono di frequente riscontro. I riflessi facciali sono vivaci e si possono osservare altri segni piramidali (fenomeno di Babinski).

- ♦ *Disturbi cognitivi:* possono manifestarsi modificazioni della personalità, turbe comportamentali (apatia, irritabilità) ed un processo di decadimento delle funzioni mentali, di entità variabile, caratterizzato principalmente da: rallentamento ideativo, deficit di attenzione, turbe del pensiero astratto, ridotta fluenza verbale.

2.8.3.4. Diagnosi

Incertezze diagnostiche possono porsi solo quando il quadro clinico è incompleto; la presenza di una oftalmoplegia può essere confermata da un accurato esame neuro-oftalmologico. La diagnosi differenziale può riguardare la malattia di Parkinson, le sindromi pseudobulbari, la sindrome di Parinaud. Le tecniche di neuro-immagine (TC e RM) possono evidenziare un quadro di atrofia troncale (in particolare del tegmento mesencefalico) con allargamento del III ventricolo e della cisterna interpeduncolare. L'esame liquorale e gli esami di laboratorio sono normali, mentre l'EEG può dimostrare aspecifici rallentamenti diffusi.

2.8.3.5. Trattamento

Risulta largamente insoddisfacente, probabilmente in rapporto alla compromissione di molteplici sistemi neurotrasmettitoriali. Anche gli aspetti parkinsoniani sono assai scarsamente influenzati dalla terapia dopamino-sostitutiva (i dati biochimici e neuropatologici giustificano la mancata o scarsa risposta al trattamento con L-

DOPA o dopamino-agonisti).

2.8.4. Malattia da corpi di Lewy diffusa (DLBD)

Sintomi caratteristici sono le fluttuazioni dello stato cognitivo, le allucinazioni, gli episodi sincopali e la depressione, associati ad un grado variabile di sintomi parkinsoniani.

Il decadimento cognitivo si manifesta precocemente nella fase iniziale.

2.8.5. Mild cognitive impairment (MCI)

Le demenze neurodegenerative sono precedute da una fase di deficit cognitivo lieve.

Il disturbo cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI) è definito come la presenza di un deficit cognitivo oggettivo in assenza di demenza propriamente detta e, in particolare, di ripercussioni sulle attività della vita quotidiana. Il problema che pone la constatazione di un deficit di questo tipo è capire se si tratta di un disturbo cognitivo benigno legato all'età oppure di una condizione pre-demenza.

Il rischio di evoluzione verso la malattia di Alzheimer, principale causa di demenza, è elevato se il disturbo cognitivo è caratterizzato da un deficit mnesico ippocampale quale può essere evidenziato in particolare con il test delle cinque parole di B. Dubois.

Per contro, un disturbo cognitivo lieve con manifestazioni di tipo disesecutivo induce a sospettare una demenza fronto-temporale all'esordio.

La prevalenza di MCI è 6,7% nelle età comprese tra 60 e 64, 8,4% tra

65 e 69, 10,1% tra 70 e 74, 14,8% tra 75 e 79, 25,2% tra 80 e 84. (Ronald C. Petersen et al., 2018).

Il declino cognitivo lieve può essere classificato in relazione alla funzione cognitiva deficitaria all'esordio dello stesso. Avremo quindi (R. C. Petersen, 2004):

- MCI amnesico: la persona lamenta un deficit di memoria isolato;
- MCI non amnesico: la persona presenta un deficit isolato in un dominio cognitivo diverso Dalla memoria, quale attenzione, linguaggio o funzioni esecutive;
- MCI multidominio: la persona presenta deficit in più di una funzione cognitiva.

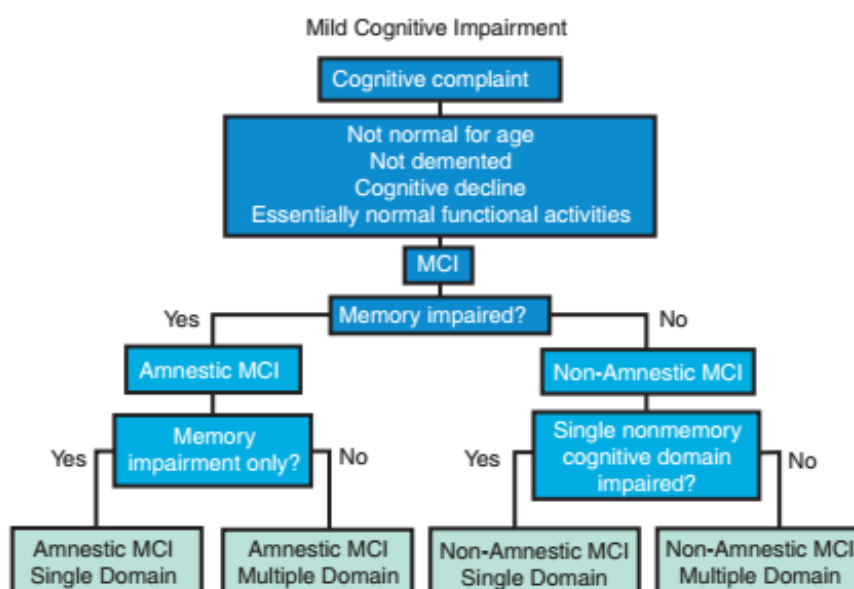


Figura 5 Flow chart del processo decisionale per fare diagnosi tra i vari sottotipi di MCI

Esiste anche un'altra nomenclatura basata sulla patogenesi, volta all'individuazione dei segni clinici e dei marcatori specifici in cui il

declino cognitivo dovrebbe evolvere. Avremo quindi “MCI dovuto ad AD”, se il medico ritiene che il quadro clinico sia destinato a diventare un quadro di AD, piuttosto che “dovuto ad FTD”, se sospetta un esordio di demenza fronto-temporale. (McKhann, 2012)

3. CAPACITÀ DI GUIDA NELLE DEMENZE

3.1. Capacità di guida nelle demenze in letteratura

Lo scopo di questo capitolo è quello di presentare una revisione della letteratura sulla correlazione tra demenza e capacità di guida negli ultimi 15 anni.

L'attuale pratica clinica riconosce che:

1. una diagnosi di demenza è una prova insufficiente per l'annullamento della patente, poiché l'impatto della demenza sulla guida varia da individuo a individuo (Molnar, Patel, Marshall, Man-Son-Hing, & Wilson, 2006);
2. una valutazione su strada è il metodo più accurato per valutare l'idoneità alla guida. (Dobbs, Carr, & Morris, 2002) (Lipski, 2002)

L'obiettivo principale della ricerca contemporanea sulla guida e la demenza è stato determinare un metodo accurato per valutare l'idoneità alla guida. (Molnar et al., 2006) e indagare l'efficacia dei programmi educativi per promuovere una maggiore consapevolezza del trasporto alternativo e delle scelte di vita per i conducenti più anziani che devono affrontare la pensione. (Liddle, McKenna, & Broome, 2004)

3.1.1. La guida è un compito complesso

Per guidare in sicurezza una persona deve usare una serie di abilità mentali, tra cui:

- attenzione e concentrazione;
- abilità visuo-spaziali;
- abilità di risoluzione dei problemi;
- capacità di reazione e di elaborazione. (Alzheimer's Society, 2016) (Brauer, 2014)

Man mano che progredisce, la demenza ha effetto su tutte queste abilità, ancor prima che problemi di memoria possano influenzare la guida.

Di conseguenza, tutti coloro che soffrono di demenza alla fine perderanno la capacità di guidare in sicurezza. Il momento in cui ciò accade, sarà diverso per ogni persona, ma la maggior parte dei conducenti con malattia di Alzheimer si fermano mediamente entro 3 anni dall'insorgenza dei primi sintomi. Questo periodo corrisponde alla fase moderata-media di demenza, ma non è valido per tutte le demenze; infatti alcune di queste sindromi comportano una perdita ancora più precoce di queste abilità. Ad esempio, la comparsa di allucinazione visive nella demenza con corpi di Lewy o il comportamento impulsivo nella demenza frontotemporale. (Alzheimer's Society, 2016)

FUNZIONI ESECUTIVE
• Adottare misure appropriate per evitare incidenti • Pianificare i percorsi • Rispondere adeguatamente ai segnali stradali, e ad altri utenti della strada • Sequenza delle attività necessarie per avviare, controllare e fermare la macchina • Rispondere a cambiamenti imprevisti sulla • Anticipare e reagire a futuri scenari stradali
COMPETENZE VISUO-SPAZIALI E VISUO-PERCETTIVE
• Riconoscere gli altri utenti della strada e giudicare la loro velocità e distanza • Riconoscere segnali stradali verticali e orizzontali • Mantenere una posizione sicura e coerente sulla strada
ATTENZIONE E CONCENTRAZIONE
• Mantenere l'attenzione sulla strada • Mantenere l'attenzione su altri utenti della strada • Mantenere la velocità appropriata • Dividere l'attenzione per occuparsi di più pericoli in situazioni di grande affluenza
TEMPI DI REAZIONE
• Anticipare e reagire rapidamente e coerentemente alle azioni degli altri utenti della strada
MEMORIA
• Pianificare e ricordare i percorsi • Ricordare il significato dei segnali stradali verticali e orizzontali

(Royal College of Psychiatrists, 2018)

I risultati della letteratura hanno sottolineato quindi la complessità della guida, che richiedere capacità cognitive e fisiche di alto livello.

3.1.2. L'insorgenza e la gravità della demenza sono difficili da definire

Una delle decisioni più difficili per i medici è di determinare quando le persone con demenza non sono sicure alla guida e come aiutarle durante questa transizione. (Association, 2008).

I fattori che consentono o impediscono l'accettazione della cessazione della guida per le persone affette da demenza non sono chiari. (C. L. Andrew, 2012)

La questione chiave è che questi fattori non dovrebbero limitarsi alla sola età dei titolari di licenza; è importante che i singoli conducenti siano in grado di dimostrare le competenze fisiche e cognitive essenziali per una guida sicura, indipendentemente dall'età.

La guida infatti è una competenza di alto livello che richiede un'attenzione selettiva ai segnali, una risposta rapida al cambiamento dell'ambiente e la capacità di prevedere i pericoli. (Adler, Rottunda, Christensen, Kuskowski, & Thuras, 2006)

La guida sicura si basa sulle capacità di svolgere normali funzioni motorie, ad esempio l'inserimento della marcia, l'azionamento di freno o acceleratore (memoria a lungo termine), rispondendo contemporaneamente a mutevoli ambienti di complessità variabile (nuovo apprendimento). (C. Andrew, Traynor, & Iverson, 2015)

La ricerca attuale afferma che il metodo più affidabile per valutare l'idoneità alla guida per le persone che manifestano lievi sintomi di demenza è una valutazione di guida su strada da parte di un esaminatore qualificato con revisioni semestrali condotte dal momento della diagnosi fino alla cessazione della guida. (Molnar et al., 2006)

Gli operatori sanitari e le autorità preposte al rilascio delle licenze ritengono che queste valutazioni su strada forniscano informazioni obiettive sull'idoneità alla guida. (Perkinson et al., 2005) (Alzheimer's Australia, 2010)

Tuttavia una recente recensione pubblicata nel database di revisioni sistematiche di Cochrane ha concluso che non ci sono prove sufficienti che le valutazioni cliniche, simulate o su strada abbiano un impatto positivo sugli esiti per la previsione della sicurezza del conducente affetto da demenza. (Martin, Marottoli, & O'Neill, 2013)

Per rispondere alla necessità di una valutazione convalidata sulla guida nelle diverse forme di demenza, recentemente è stato realizzato uno studio in cui è stata utilizzata la stessa strategia di valutazione usata in un altro studio del (Piersma, Fuermaier, et al., 2016) per pazienti affetti da AD, in pazienti affetti da altri tipi di demenza, cioè VaD, FTD e DLB. La strategia consisteva in un'intervista clinica, una valutazione neuropsicologica e in una simulazione di guida, poiché l'insieme di informazioni fornite da questi tre tipi di valutazioni, erano informazioni non ridondanti utili per la previsione di idoneità a guidare in pazienti con AD.

In questo studio è stato scoperto che il modello di previsione per l'idoneità alla guida in pazienti con AD non era predittivo per l'idoneità alla guida in pazienti con demenza non-AD (AUS = 0,635). Sebbene la batteria di valutazione neuropsicologica applicata abbia avuto un valore significativo per la previsione della performance alla guida nei pazienti con demenza non-AD (AUC = 0,786), la selezione delle variabili

predittive dalle interviste cliniche ($AUC = 0,559$) e la guida delle simulazioni ($AUC = 0,417$) non lo erano. Hanno quindi concluso che ogni tipo di demenza necessita di strategie di valutazione diverse. (Piersma et al., 2018)

3.2. Compromissione capacità di guida nei vari tipi di demenza

Una questione rilevante da chiarire è se tutte le forme di demenza possano portare inevitabilmente a compromettere le capacità di guida. Ad oggi sappiamo che le alterazioni iniziali sono variabili per ogni condizione patologica:

- ♦ nell'AD riguardano solitamente il dominio cognitivo della memoria;
- ♦ il VaD si manifesta spesso con un rallentamento cognitivo;
- ♦ FTD comporta alterazioni comportamentali o del linguaggio;
- ♦ DLB determina invece alterazioni visuo-spaziali.

Queste diverse tipologie di demenza possono avere effetti diversi sulle attività di vita quotidiana e tra queste la capacità di guida. (Piersma, de Waard, Davidse, Tucha, & Brouwer, 2016) (Snyder, 2005)

Molti pazienti affetti da demenza continuano a guidare (Seiler et al., 2012), ma la demenza è un importante fattore di rischio per gli incidenti stradali. I conducenti con demenza che continuano a guidare possono essere maggiormente a rischio di incidenti stradali rispetto ai loro coetanei. (Whelihan, DiCarlo, & Paul, 2005)

Da una revisione è emerso che i conducenti con demenza hanno una probabilità 2,5 – 4,7 volte più alta rispetto ai controlli sani con corrispondenza di età di andare incontro a collisione con veicolo. (Reger et al., 2004)

Attualmente vi è consenso sul fatto che pazienti con demenza da moderata a grave non dovrebbero più guidare. Tuttavia, nelle prime fasi della demenza, alcuni pazienti continuano a guidare in modo sicuro, mentre altri

no. (Lundberg et al., 1997)

Affinché possa essere consigliata la guida a pazienti con demenza lieve, dovrebbe essere valutata l'idoneità alla guida. (Piersma, de Waard, et al., 2016) (Lundberg et al., 1997) (Fitten et al., 1995) (Piersma, Fuermaier, et al., 2016)

La valutazione di guida su strada è ad oggi il gold standard a causa dell'elevata validità, ma, purtroppo, non è possibile valutare tutti i conducenti con demenza su strada. Sarebbe pertanto utile una strategia di valutazione di idoneità a guidare, affidabile e convalidata per l'applicazione clinica. (Omer, Dolan, Dimitrov, Langan, & McCarthy, 2014)

Tuttavia, sembra cruciale distinguere in questa valutazione ogni tipo di demenza, poiché possono variare nei sintomi e negli effetti dei sintomi sul comportamento alla guida (Piersma, de Waard, et al., 2016) (Fujito et al., 2016) (Martin et al., 2013)

Purtroppo, attualmente, abbiamo diversi studi su quella che ad oggi è la prima causa di demenza- ovvero la malattia di Alzheimer- ma scarseggiano studi sulla guida in pazienti affetti da demenza non-AD.

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

Figura 6 Valutazione del rischio per la sicurezza di guida in base alla gravità e al tipo di sindrome da demenza. ADD indica la malattia di Alzheimer; DLB, demenza con corpi di Lewy; FTD, demenza frontotemporale; MCI, lieve deficit cognitivo; PDD, Parkinson demenza da malattia; VaD, demenza vascolare. (Toepper & Falkenstein, 2019)

3.2.1. Malattia di Alzheimer e capacità di guida

Ci sono significativi studi sull'idoneità alla guida in pazienti affetti da AD. (McKhann, 2012) Soprattutto in situazioni di traffico complesse, i conducenti con AD mostrano più autolimitazione alla guida a causa della scarsa attenzione e del ridotto funzionamento esecutivo. (Kurzthaler et al., 2017)

I risultati della ricerca mostrano che i pazienti con AD fanno errori di guida significativamente maggiori rispetto ai conducenti anziani sani. (Hird, Egeto, Fischer, Naglie, & Schweizer, 2016) (Piersma, Fuermaier, et al., 2016)

In particolare incontrano difficoltà nel ricordare percorsi, o regole del traffico (Piersma, Fuermaier, et al., 2016) (Uc, Rizzo, Anderson, Shi, & Dawson, 2004) e nell'individuare punti di riferimento. (Uc, Rizzo, Anderson, Shi, & Dawson, 2005)

Valutano male la distanza rispetto ad altri veicoli, fanno errori di giudizio agli incroci o agiscono/reagiscono troppo lentamente. (Hird et al., 2016)

Uno studio del 1997 (Rizzo, Reinach, McGehee, & Dawson, 1997), ha esaminato 39 conducenti anziani in un simulatore di guida, 21 dei quali con AD. Dei pazienti, il 29% dei pazienti è stato coinvolto in incidenti, rispetto a nessuno tra i pazienti sani. Inoltre, i pazienti con AD hanno avuto un tasso di incidenti superiore al doppio rispetto ai conducenti sani (74% vs 35%). Pertanto, i migliori predittori del rischio di incidenti sono stati definiti la riduzione dell'attenzione visuo-spaziale e del pensiero spaziale. Un sondaggio realizzato a parenti dei pazienti con AD ha rivelato cambiamenti nel comportamento alla guida nel 58% dei pazienti,

con deficit di orientamento come disfunzione più eclatante. (Ernst et al., 2010)

Complessivamente, il rischio di incidenti nei pazienti con AD è di quattro volte superiore rispetto alle persone anziane sane (Ott et al., 2008) e aumenta con il tempo di guida dall'insorgenza della malattia. (D B Carr, 1997)

In un campione eterogeneo che includeva conducenti con probabile e sospetta AD, oltre la metà dei pazienti non è stato in grado di superare un test di guida pratico (55,5%). (Hoggarth, Innes, Dalrymple-Alford, & Jones, 2013)

Bisogna però considerare che questo potrebbe non essere applicabile a fasi di malattia iniziale in cui ritroviamo sintomi lievi o molto lievi della malattia.

Infatti, i risultati suggeriscono che i conducenti con aMCI mostrano piuttosto prestazioni non ottimali piuttosto che un deterioramento della capacità di guida. (Hird et al., 2016) (Wadley et al., 2009)

In caso di AD molto lieve, l'evidenza meta-analitica suggerisce tassi di fallimento in strada di circa il 13% rispetto all'1,6% dei controlli sani, (Hird et al., 2016) che potrebbero essere in parte dovuti a comportamenti inappropriati agli incroci. In caso di AD lieve, il 33% dei pazienti fallisce in test su strada, (Hird et al., 2016) e studi singoli hanno riportato tassi di fallimento ancora più elevati, di circa il 50,6% e del 58% in pazienti con AD molto lieve e lieve, rispetto al 4,4% e all'11%, rispettivamente, in controlli sani. (Piersma, Fuermaier, et al., 2016) (Fuermaier et al., 2019)

Conducenti con AD lieve e molto lieve mostrano prestazioni su strada compromesse più che altro a livello operativo, tattico e visivo. (Fuermaier et al., 2019) Commettono più errori di svolta rispetto ai conducenti sani, perdono l'orientamento e mettono in pericolo la sicurezza stradale con le loro manovre. (Uc et al., 2004)

3.2.2. Demenza vascolare (VaD) e capacità di guida

Ad oggi, pochi studi hanno indagato le capacità di guida nei pazienti con VaD. Esiste infatti un solo studio sulla guida in pazienti affetti da VaD, (Fitten et al., 1995) che ha dimostrato che questi pazienti hanno commesso più errori alla guida su strada rispetto ai partecipanti sani. I pazienti con VaD potrebbero non essere più in grado di guidare un'auto in tempo abbastanza rapidi e potrebbero non percepire altri utenti della strada o segnali in tempo come conseguenza del rallentamento cognitivo in atto. (Piersma, de Waard, et al., 2016)

Inoltre, dalla revisione della letteratura è emerso uno studio clinico che ha messo in evidenza la difficoltà della famiglia nell'interazione con un familiare guidatore con VaD. (Hamdy, Kinser, Depelteau, Whalen, & Culp, 2018)

Due studi recenti hanno rivelato che circa il 70% dei conducenti con VaD molto lieve e lieve non supera il test di guida (Piersma et al., 2018) (Fuermaier et al., 2019), rispetto all'11% nei controlli sani. Anche i pazienti con un solo stroke mostrano scarse prestazioni di guida (Hannes Devos, Tant, & Akinwuntan, 2014); prove meta-analitiche suggeriscono che il 46% di questi pazienti non supera un test su strada.

(H Devos et al., 2011)

Tuttavia, alcuni pazienti con VaD hanno sintomi lievi per un lungo periodo e quindi possono essere considerati comunque guidatori sicuri per diversi anni dopo la diagnosi.

3.2.3. Demenza frontotemporale (FTD) e capacità di guida

Invece, per quanto riguarda gli studi sulla guida in pazienti con FTD, sono stati utilizzate più che altro interviste e simulatori di guida, ma sono scarsamente utilizzate valutazioni di guida su strada (Fujito et al., 2016) (Turk & Dugan, 2014). Quello che però è emerso dai vari studi è che il comportamento antisociale, l'agitazione, l'impulsività e la distrazione dovuti all'FTD possono portare ad accelerare, ignorare i segnali stradali, attraversare con i semafori rossi e non riconoscere i pedoni agli incroci, tutti fattori con il chiaro potenziale di causare incidenti. (Fujito et al., 2016) (Turk & Dugan, 2014)

Alterazioni di giudizio possono causare difficoltà nella stima delle distanze tra i veicoli (Fujito et al., 2016) e comportare una mancata comprensione del fatto che un comportamento di guida tale sia inappropriato e rischioso.

In uno studio soggetti affetti da FDT e soggetti sani sono stati sottoposti ad un test di simulazione di guida; da questo è emerso che i conducenti con FTD hanno ricevuto più multe per eccesso di velocità, hanno proseguito nonostante la segnaletica di stop e sono stati coinvolti in un maggior numero di incidenti e collisioni rispetto ai soggetti sani. (de Simone, Kaplan, Patronas, Wassermann, & Grafman, 2007)

In due sondaggi realizzati a parenti di pazienti affetti da FTD relativi ai potenziali cambiamenti comportamentali alla guida, sono stati segnalati cambiamenti per circa il 90% dei pazienti. (Ernst et al., 2010) (Fujito et al., 2016)

È stato descritto, in particolare, uno stile di guida aggressivo e rischioso, tra cui frequenti violazioni delle normative sul traffico, eccesso di velocità e guida contro la volontà espressa dai familiari. (Ernst et al., 2010)

Inoltre, è stato riportato che i pazienti con FTD spesso giudicano erroneamente la loro posizione rispetto alla carreggiata, si distraggono facilmente e ignorano i segnali stradali o i semafori rossi. (Fujito et al., 2016)

Un gran numero di questi pazienti ha provocato almeno un incidente dall'inizio della malattia, (Ernst et al., 2010) (Fujito et al., 2016) principalmente perché le regole del traffico sono state ignorate. Alcuni di questi incidenti hanno provocato lesioni personali (Ernst et al., 2010); tuttavia, la maggior parte dei pazienti non ha scaturito da ciò alcun motivo per smettere di guidare. Degno di nota, la maggior parte degli studi di guida includeva diversi sottotipi di FTD e questi non sono stati differenziati, in modo che i risultati di cui sopra possano applicarsi a tutte le varianti FTD, come la variante comportamentale e le varianti semantiche e non fluenti dell'afasia progressiva primaria (PPA). I conducenti con la variante semantica FTD, tuttavia, hanno mostrato una scarsa conoscenza del traffico in uno studio neuropsicologico e prestazioni persino peggiori rispetto ai conducenti con AD. (Luzzi et al., 2015)

Basandosi sul decorso moderatamente progressivo e sui primi sintomi comportamentali che affliggono questi pazienti, è stato suggerito in vari studi che i pazienti con FTD dovrebbero smettere di guidare subito dopo la diagnosi. (Fujito et al., 2016) (Hegde & Ellajosyula, 2016)

3.2.4. Demenza a corpi di Lewy (DLB) e capacità di guida

Per quanto concerne invece i pazienti affetti da DLB, attualmente c'è un solo studio (Yamin, Stinchcombe, & Gagnon, 2015). In questo studio è stato utilizzato un simulatore di guida, e si è riscontrato che i pazienti affetti da DLB acceleravano regolarmente, sbandavano, correavano anche in caso di semafori rossi e causavano un maggior tasso di incidenti. (Yamin et al., 2015)

Inoltre, i tassi di fallimento su strada del 40% (Piersma et al., 2018) e 35% (Fuermaier et al., 2019) sono stati riportati in tutte le fasi della malattia, rispetto all'11% nei controlli sani.

Il DLB ha un decorso lentamente progressivo, ma i sintomi iniziali – come allucinazioni visive, menomazioni visuo-spaziali, fluttuazioni dell'attenzione e parkinsonismo – possono ostacolare una guida sicura fin dal momento della diagnosi. (Hegde & Ellajosyula, 2016)

3.2.5. Malattia di Parkinson e capacità di guida

Studi empirici riguardanti la capacità di guida nella PD sono scarsi. Problematiche alla guida nei pazienti con Parkinson senza demenza, tuttavia, sono frequenti e dipendono dalla durata della malattia, dai sintomi motori e dalle disfunzioni cognitive. (H Devos et al., 2007) (Vaux,

Ni, Rizzo, Uc, & Andersen, 2010)

Una progressione della demenza in questi pazienti può ulteriormente compromettere le capacità di guida.

In uno studio hanno esplorato i problemi di guida in 154 pazienti con Parkinson combinando test clinici, misure del tempo di reazione e test di guida su strada. (Singh, Pentland, Hunter, & Provan, 2007)

I risultati mostrano che solo il 18% dei pazienti con PD era adatto a guidare (nessun tasso di riferimento per i conducenti sani segnalati).

3.3. Conseguenze post-cessazione guida

3.3.1. Conseguenze sul paziente affetto da demenza

Emerge chiaramente che la cessazione della guida è strettamente associata a una riduzione dell'integrazione sociale (Mezuk & Rebok, 2008), dell'attività fuori casa (Marottoli et al., 2000), ad un rischio di depressione e di ansia (Monserud & Wong, 2015), il quale risulta approssimativamente raddoppiato e ad una mortalità più elevata. (Davis & Ohman, 2017)

Alcune di queste persone non hanno altra scelta che entrare in istituti di assistenza a lungo termine (LTC), nonostante siano ancora del tutto in grado di svolgere qualsiasi tipo di funzione in modo indipendente all'interno delle loro case.

Nel 2006 è stato pubblicato un documento che afferma che la cessazione della guida è stata associata ad un aumentato rischio di accesso alle case di cura. (Freeman et al., 2006)

A questo fattore si aggiunge un'altra problematica: l'ingresso nelle LTC è estremamente costoso.

Il costo medio annuo per l'ammissione alla casa di cura negli USA era nel 2010 di 75'000 \$, mentre il costo medio annuo per avere assistenza è di circa 38'000 \$ (Providers, Day, Care, Facilities, & Homes, n.d.).

3.3.2. Conseguenze sul caregiver

Queste spese hanno delle importanti conseguenze sui caregiver, i quali spesso si trovano costretti a prendere in carico questi soggetti. Infatti, circa il 42% dei caregiver è stato costretto ad abbandonare momentaneamente il proprio lavoro per fornire servizio al soggetto con demenza e circa il 13% è stato costretto ad abbandonarlo definitivamente. (Taylor & Tripodes, 2001)

Questo comporta alti livelli di stress ed effetti negativi sulla loro salute, occupazione, reddito e sicurezza finanziaria. (Association, 2008)
Oltre il 40% dei caregivers giudicano il loro stress emotivo alto o molto alto. (Alliance, 2011)

Molto spesso questo stress emotivo perdura anche dopo il posizionamento del paziente all'interno di una casa di cura. (Schulz et al., 2004)

4. SCOPO DEL LAVORO

Il presente lavoro si prefigge l'obiettivo di valutare eventuali cambiamenti - sia da un punto di vista quantitativo che qualitativo - nella competenza e nel comportamento alla guida nei pazienti affetti da disturbi neurodegenerativi, con particolare attenzione a:

- malattia di Alzheimer (AD);
- atrofia corticale posteriore (PCA);
- demenza fronto-temporale (FTD);
- demenza semantica (SD);
- demenza a corpi di Lewy (LBD).

La revisione della letteratura ha fornito, come enunciato nella sezione 3.2, innumerevoli studi riguardanti la correlazione tra AD e capacità di guida. Risultano invece scarsi, studi che prendono in relazione l'idoneità alla guida con FTD e LBD, e addirittura del tutto assenti per SD e PCA.

Tuttavia, sembra cruciale distinguere in questa valutazione ogni tipo di demenza, poiché possono variare nei sintomi e negli effetti dei sintomi sul comportamento alla guida; (Piersma, de Waard, et al., 2016) (Fujito et al., 2016) (Martin et al., 2013)

risulta infatti improbabile che il modello di guida compromesso rilevabile nei pazienti affetti da AD sia applicabile ad altre forme di demenza.

Per questo motivo, nella seguente trattazione, si è deciso di ideare una batteria sperimentale che permettesse di valutare come la capacità di guida possa modificarsi da demenza a demenza.

Questo può essere di enorme impatto nella letteratura, per vari motivi:

1. a differenza di tanti studi, non abbiamo studiato la correlazione singola tra due variabili (es. AD e capacità di guida; FTD e capacità di guida...), ma è stato realizzato uno studio multivariato, in cui le varie condizioni patologiche sono state messe a confronto;
2. sono stati effettuati studi su patologie sulle quali prima non era stata posta attenzione: SD e PCA.;
3. sono state approfondite patologie per le quali prima scarseggiavano gli studi: FTD e LBD;
4. è stata proposta una batteria sperimentale, che potrebbe essere applicata nella quotidiana pratica clinica.

5. MATERIALI E METODI

5.1. Popolazione arruolata nello studio

In questo studio sono stati arruolati i dati relativi a 170 pazienti afferiti presso la Clinica Neurologica degli Ospedali Riuniti delle Marche di Ancona Torrette nel corso degli anni 2011 - 2020 ed affetti da diverse forme di deterioramento cognitivo di natura degenerativa. Sono stati inoltre arruolati 54 controlli sani scelti tra soggetti esenti da malattie neurologiche con età e scolarità sovrapponibili al gruppo affetto.

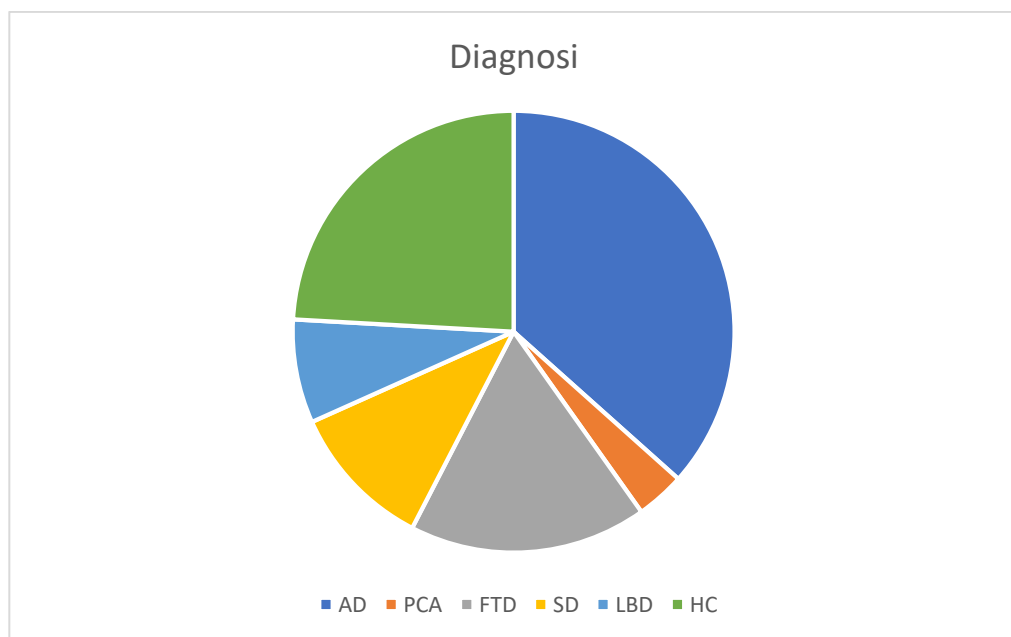
Tutti i pazienti sono stati valutati per verificare la presenza di un deterioramento cognitivo in atto. La diagnosi è stata posta tramite una approfondita raccolta anamnestica della storia clinica, un esame obiettivo neurologico, una valutazione neuropsicologica ed esami ematochimici al fine di escludere cause secondarie di declino cognitivo (emocromo completo, glicemia, funzionalità tiroidea, epatica e renale, vitamina B12, acido folico, indici di proliferazione cellulare, screening lue); tutti i pazienti sono stati inoltre sottoposti ad indagini di neuroimaging strutturale (TC e RM encefalo) e/o neuroimmagine funzionale (PET cerebrale FDG).

La diagnosi è stata fatta in accordo agli attuali criteri diagnostici:

- Malattia di Alzheimer (AD): criteri McKhann 2011. (McKhann, 2012)
- Demenza fronto-temporale (FTD): Rascovsky K et al, 2011.
- Atrofia corticale posteriore (PCA): criteri di Sebastian Crutch 2018.
- Demenza con corpi di Lewy (LBD): criteri di Litvan (Litvan et al., 2012)
- Demenza semantica (SD): Gorno-Tempini et al, 2011.

I gruppi sono così composti:

- Malattia di Alzheimer (AD): 82 pazienti.
- Atrofia corticale posteriore (PCA): 8 pazienti.
- Demenza fronto-temporale (FTD): 39 pazienti.
- Demenza semantica (SD): 24 pazienti.
- Demenza a corpi di Lewy (LBD): 17 pazienti.
- Controlli sani (HC): 54 pazienti.



5.2. Caratteristiche demografiche dei soggetti esaminati

5.2.1. Malattia di Alzheimer (AD)

Il gruppo di soggetti affetti da malattia di Alzheimer (AD) è costituito da 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).

5.2.2. Atrofia corticale posteriore (PCA)

Il gruppo di soggetti affetti da atrofia corticale posteriore (PCA) è costituito da 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).

5.2.3. Demenza fronto-temporale (FTD)

Il gruppo di soggetti affetti da demenza fronto-temporale (FTD) è costituito da 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).

5.2.4. Demenza semantica (SD)

Il gruppo di soggetti affetti da demenza semantica (SD) è costituito da 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).

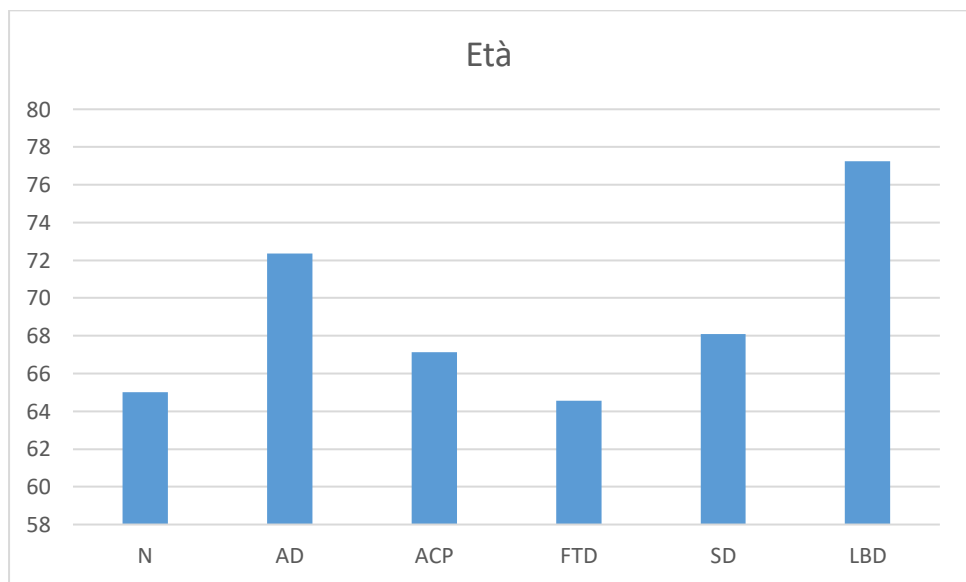
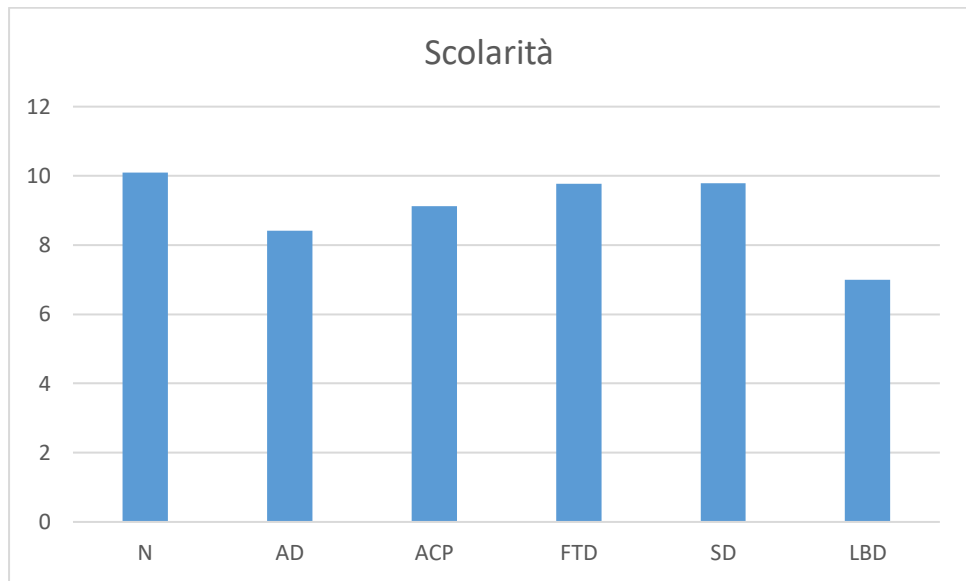
5.2.5. Demenza a corpi di Lewy (LBD)

Il gruppo di soggetti affetti da demenza a corpi di Lewy (LBD) è costituito da 17 pazienti, di cui 4 femmine e 13 maschi, di età media pari a 77,24 anni (deviazione standard 5,88 anni) e scolarità media pari a 7,00 anni (deviazione standard 3,89 anni).

5.2.6. Controlli sani (HC)

Il gruppo di controlli sani (HC) è costituito da 54 pazienti, di cui 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



5.3. Batteria

5.3.1. Batteria somministrata a soggetto esaminato

La batteria somministrata ai soggetti esaminati consta di quattro parti: denominazione dei segnali stradali su stimolo visivo; denominazione dei segnali stradali su base ecologica; riconoscimento segnali stradali; apprendimento percorso stradale.

Data l'emergenza Covid-19, è stato necessario adattare la batteria alle possibilità del caso; per questo motivo è stata realizzata una pagina web che permettesse ai soggetti controllo di effettuare la batteria da remoto. Per garantire validità della batteria realizzata per via telematica, alcuni soggetti sono stati sottoposti ad entrambe le tipologie.

A seguire verrà illustrata ogni sezione della batteria, in cui verrà mostrata sia la versione frontale che la versione telematica.

5.3.1.1. Denominazione dei segnali stradali su stimolo visivo

Questa sezione è stata realizzata nel seguente modo: il medico ha somministrato ad ogni soggetto 28 immagini, su ognuna delle quali è stato riportato un segnale stradale differente su sfondo bianco; il ruolo del soggetto esaminato era quello di denominare il segnale presentato o, nel momento in cui non ricordava il nome preciso, era tenuto semplicemente a riconoscerlo.

I segnali presentati sono stati nell'ordine:

- dosso:



- curva pericolosa:



- passaggio a livello (con barriere):



- attraversamento pedonale:



- strettoia (simmetrica):



- strada sdruciolevole:



- bambini:



- animali selvatici vaganti:



- caduta massi:



- semaforo:



- dare precedenza:



- stop:



- dare precedenza nei sensi unici alternati:



- divieto di transito:



- divieto di accesso:



- divieto di sorpasso:



- limite massimo di velocità:



- divieto di sosta:



- fine limite di velocità:



- fine divieto di sorpasso:



- parcheggio:



- direzione obbligatoria:



- rotatoria:



- strada senza uscita:



- galleria:



- ospedale:



- piazzola di sosta:



- rifornimento carburante:



5.3.1.1.1. Versione frontale

Nella versione frontale il medico aveva il compito di trascrivere ciò che il paziente aveva riportato all'interno della batteria appositamente realizzata.

<u>DENOMINAZIONE SEGNALI STRADALI (su stimolo visivo)</u>	
1. DOSSO	_____
2. CURVA PERICOLOSA	_____
3. PASSAGGIO A LIVELLO (con barriere)	_____
4. ATTRAVERSAMENTO PEDONALE	_____
5. STRETTOIA (simmetrica)	_____
6. STRADA SDRUCCIOLEVOLE	_____
7. BAMBINI	_____
8. ANIMALI SELVATICI VAGANTI	_____
9. CADUTA MASSI	_____
10. SEMAFORO	_____
11. DARE PRECEDENZA	_____
12. STOP	_____
13. DARE PRECEDENZA NEI SENSI UNICI ALTERNATI	_____
14. DIVIETO DI TRANSITO	_____
15. DIVIETO DI ACCESSO	_____
16. DIVIETO DI SORPASSO	_____
17. LIMITE MASSIMO DI VELOCITA'	_____
18. DIVIETO DI SOSTA	_____
19. FINE LIMITE DI VELOCITA'	_____
20. FINE DIVIETO DI SORPASSO	_____
21. PARCHEGGIO	_____
22. DIREZIONE OBBLIGATORIA	_____
23. ROTATORIA	_____
24. STRADA SENZA USCITA	_____
25. GALLERIA	_____
26. OSPEDALE	_____
27. PIAZZOLA DI SOSTA	_____
28. RIFORNIMENTO CARBURANTE	_____

5.3.1.1.2. Versione telematica

Nella versione telematica il soggetto esaminato aveva il compito di scrivere egli stesso il nome o il significato del segnale nell'apposito box risposta.

6



Denomina o spiega il significato del cartello stradale *

Inserisci la risposta

5.3.1.1.3. Calcolo punteggio

Questa sezione di batteria, come precedentemente definito, prevedeva due tipologie di risposta: riconoscimento e denominazione. Sono stati delineati quindi i criteri per i quali definire un segnale “denominato” o “riconosciuto”.

A seguire vengono elencati i criteri utilizzati:

	Riconosciuto	Denominato
Dosso		Dosso; cunetta
Curva pericolosa	Solo se il soggetto fa capire che è pericolosa	Curva pericolosa
Passaggio a livello	È stato assegnato in caso di: “passaggio del treno” o “passaggio ferroviario” o “ferrovia e cancelletto” o “treno e sbarre”. Non è stato assegnato in caso di: “transenne di una ferrovia” o “attenzione all’arrivo di un treno” o “vicinanza treno”	Passaggio a livello
Attraversamento pedonale	Non è stato assegnato se il soggetto riferiva “attenzione a quello che va a piedi”	Attraversamento pedonale; passaggio pedonale; pedoni
Strettoia	Strada stretta	Strettoia; strada che si restringe; restringimento; restringimento stradale.
Strada sdruciolevole	Segnale di sbandamento Non è stato assegnato se la descrizione del rischio di scivolamento era incentrato sul veicolo e non sulla strada.	Strada sdruciolevole
Bambini	Precedenza al passaggio pedonale per ragazzi e scuola	Bambini; scuola
Animali selvatici vaganti	È stato assegnato in caso di: “attraversamento animali” o “attenzione animali” o “passaggio animali” o “animali vaganti” o “attento animali selvatici”. Non è stato assegnato se il soggetto ha riferito: “attento ai cavalli che attraversano” o “attraversamento cerbiatti” o “attento al cervo”.	Animali selvatici vaganti; animali selvatici che attraversano la strada.
Caduta massi	Frana; valanga.	Caduta massi; caduta sassi.
Semaforo		Semaforo
Dare precedenza		Dare precedenza
Stop		Stop
Dare precedenza nei sensi unici alternati	Traffico alternato Non è stato assegnato se il soggetto ha riferito: “senso unico” o “doppio senso”	Dare precedenza nei sensi unici alternati, senso alternato, passaggio alternato.
Divieto di transito		Divieto di transito
Divieto di accesso	Senso vietato	Divieto di accesso
Divieto di sorpasso	Vietato il sorpasso	Divieto di sorpasso
Limite massimo di velocità	Non sorpassare gli 80	Limite massimo di velocità; limite di 80; velocità massima 80; segnale di

		velocità; limite di velocità; massima velocità consentita.
Divieto di sosta	Vietata la sosta; divieto di parcheggio	Divieto di sosta
Fine limite di velocità		Fine limite di velocità
Fine divieto di sorpasso		Fine divieto di sorpasso
Parcheggio	Si può parcheggiare	Parcheggio
Direzione obbligatoria	Senso di circolazione obbligatoria Non è stato assegnato se il soggetto ha riferito "senso unico".	Direzione obbligatoria; senso obbligatorio
Rotatoria		Rotatoria; rotonda.
Strada senza uscita	Finisce la strada	Strada senza uscita; strada chiusa; strada senza sbocco.
Galleria		Galleria; tunnel
Ospedale		Ospedale
Piazzola di sosta		Piazzola di sosta
Rifornimento carburante	Benzina; possibilità di fare rifornimento.	Rifornimento carburante; distributore di benzina; distributore di carburante

I dati sono stati quindi convertiti in punteggio con l'utilizzo di tabelle Excel. Questa tabella prevedeva per ogni segnale stradale la distinzione in "R" – riconosciuto- e "D" – denominato-, come si può vedere dall'immagine sottostante.

DOSSE	
R	D
1	1
1	0
0	0

Si possono venire a verificare 3 situazioni:

- **Situazione 1**: il soggetto ha denominato il segnale, e per questo è stato assegnato un punteggio di 1 sia per "R" che per "D";
- **Situazione 2**: il soggetto ha riconosciuto il segnale, ma non lo ha denominato; per questo è stato assegnato un punteggio di 1 per "R" e di 0 per "D";
- **Situazione 3**: il soggetto non ha né riconosciuto, né

denominato il segnale e per questo è stato assegnato un punteggio di 0 sia per “R” che per “D”.

Questa trasposizione è stata fatta per ognuno dei 28 segnali, al fine di delineare:

- segnali riconosciuti totali (0 – 28)
- segnali denominati totali (0 – 28).

Inoltre, è stata fatta un'ulteriore classificazione dei segnali in 3 categorie, al di fuori delle quali è rimasto il segnale dello stop.

La classificazione prevede la distinzione dei segnali in:

- **S**, 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**, comprende:
 - dosso
 - curva pericolosa
 - passaggio a livello
 - strettoia

- divieto di sorpasso
- fine divieto di sorpasso
- parcheggio
- rotatoria
- piazzola di sosta
- **R**, comprende:
 - attraversamento pedonale
 - strada sdruciolevole
 - bambini
 - animali selvatici vaganti
 - caduta massi
 - semaforo
 - galleria
 - ospedale
 - rifornimento carburante

Questa ulteriore classificazione ha permesso un'analisi non solo quantitativa, bensì qualitativa e di delineare quindi ulteriori punteggi:

- segnali riconosciuti S (0 – 9)
- segnali riconosciuti M (0 – 9)
- segnali riconosciuti R (0 – 9)
- segnali denominati S (0 – 9)
- segnali denominati M (0 – 9)

- segnali denominati R (0 – 9)

5.3.1.2. Denominazione dei segnali stradali su base ecologica

Questa batteria è stata sottoposta dal medico al soggetto, nello stesso modo della precedente, con l'unica differenza che i segnali non erano più su sfondo bianco, bensì nel contesto stradale.

Anche in questo caso i segnali totali erano 28, e sono stati sottoposti con lo stesso ordine usato per la batteria precedente:

- dosso:



- curva pericolosa:



- passaggio a livello (con barriere):



- attraversamento pedonale:



- strettoia (simmetrica):



- strada sdruciolevole:



- bambini:



- animali selvatici vaganti:



- caduta massi:



- semaforo:



- dare precedenza:



- stop:



- dare precedenza nei sensi unici alternati:



- divieto di transito:



- divieto di accesso:



- divieto di sorpasso:



- limite massimo di velocità:



- divieto di sosta:



- fine limite di velocità:



- fine divieto di sorpasso:



- parcheggio:



- direzione obbligatoria:



- rotatoria:



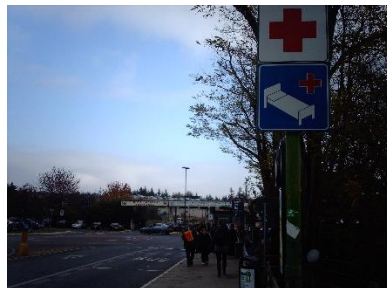
- strada senza uscita:



- galleria:



- ospedale:



- piazzola di sosta:



- rifornimento carburante:



5.3.1.2.1. Versione frontale

Nella versione frontale il medico aveva il compito di trascrivere ciò che il paziente aveva riportato all'interno della batteria appositamente realizzata.

<u>DENOMINAZIONE SEGNALI STRADALI (riconoscimento ecologico)</u>	
1. DOSSO	_____
2. CURVA PERICOLOSA	_____
3. PASSAGGIO A LIVELLO (con barriere)	_____
4. ATTRAVERSAMENTO PEDONALE	_____
5. STRETTOIA (simmetrica)	_____
6. STRADA SDRUCCIOLEVOLE	_____
7. BAMBINI	_____
8. ANIMALI SELVATICI VAGANTI	_____
9. CADUTA MASSI	_____
10. SEMAFORO	_____
11. DARE PRECEDENZA	_____
12. STOP	_____
13. DARE PRECEDENZA NEI SENSI UNICI ALTERNATI	_____
14. DIVIETO DI TRANSITO	_____
15. DIVIETO DI ACCESSO	_____
16. DIVIETO DI SORPASSO	_____
17. LIMITE MASSIMO DI VELOCITA'	_____
18. DIVIETO DI SOSTA	_____
19. FINE LIMITE DI VELOCITA'	_____
20. FINE DIVIETO DI SORPASSO	_____
21. PARCHEGGIO	_____
22. DIREZIONE OBBLIGATORIA	_____
23. ROTATORIA	_____
24. STRADA SENZA USCITA	_____
25. GALLERIA	_____
26. OSPEDALE	_____
27. PIAZZOLA DI SOSTA	_____
28. RIFORNIMENTO CARBURANTE	_____

5.3.1.2.2. Versione telematica

Nella versione telematica il soggetto esaminato aveva il compito di scrivere egli stesso il nome o il significato del segnale nell'apposito box risposta.

60



Denomina o spiega il significato del cartello stradale *

Inserisci la risposta

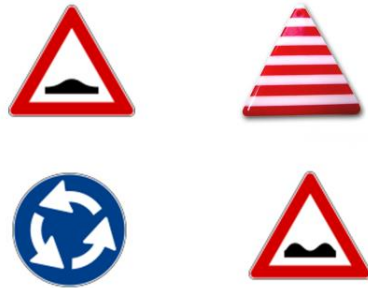
5.3.1.2.3. Calcolo punteggio

Il calcolo del punteggio è stato realizzato nelle stesse modalità spiegate nel punto 5.3.1.1.3.

5.3.1.3. Riconoscimento segnali stradali

Questa sezione della batteria prevede il riconoscimento da parte del soggetto di un segnale stradale, riportato a fianco di altri 3 segnali, su sfondo bianco. Di questi 4 segnali, possiamo distinguere:

- segnale corretto (T)
- segnale fantasy (F)
- segnale non-related (N)
- segnale semantic (S)



Questo è stato fatto per 28 segnali differenti.

5.3.1.3.1. Versione frontale

Nella versione frontale il medico, dopo aver mostrato l'immagine rappresentante 4 segnali differenti, chiede al soggetto di riconoscere un segnale.

Il risultato è stato quindi trascritto dal medico segnando la risposta del soggetto nella batteria.

RICONOSCIMENTO SEGNALI STRADALI					
1	(PER) DOSSO	T	F	N	S
2	(PER) CURVA PERICOLOSA		N	F	S T
3	(PER) PASSAGGIO A LIVELLO (con barriere)	F		S	T N
4	(PER) ATTRAVERSAMENTO PEDONALE	T		S	F N
5	(PER) STRETTOIA (simmetrica)	N		S	T F
6	(PER) STRADA SDRUCCIOLEVOLE	S		N	F T
7	(PER) BAMBINI	N	F	T	S
8	(PER) ANIMALI SELVATICI VAGANTI	T		S	F N
9	(PER) CADUTA MASSI	T	N	S	F
10	(PER) SEMAFORO	T	S	F	N
11	(PRE) DARE PRECEDENZA	T		S	F N
12	(PRE) STOP	T	S	F	N
13	(PRE) PRECEDENZA SENSI UNICI ALTERNATI	T		S	N F
14	(PRE) DIVIETO DI TRANSITO	S	F	T	N
15	(PRE) DIVIETO DI ACCESSO	F	N	S	T
16	(PRE) DIVIETO DI SORPASSO	F	S	T	N
17	(PRE) LIMITE MASSIMO DI VELOCITA'	N	T	F	S
18	(PRE) DIVIETO DI SOSTA	T	S	F	N
19	(PRE) FINE LIMITE DI VELOCITA'	T		S	N F
20	(PRE) FINE DIVIETO DI SORPASSO	T	N	S	F
21	(PRE) PARCHEGGIO	N	S	F	T
22	(PRE) DIREZIONE OBBLIGATORIA	T	F	S	N
23	(PRE) ROTATORIA	F	T	S	N
24	(IND) STRADA SENZA USCITA		F	S	T N
25	(IND) GALLERIA	T	S	F	N
26	(IND) OSPEDALE	S	T	N	F
27	(IND) PIAZZOLA DI SOSTA	T	S	F	N
28	(IND) RIFORNIMENTO CARBURANTE	T	F	N	S

5.3.1.3.2. Versione telematica

Nella versione telematica, è stato riportato lo stesso quesito al soggetto, semplicemente indicando di scegliere tra le 4 opzioni riportate.

6



Quale tra questi segnali è la "strettoia"? *

- ☐ Opzione 1
- ☐ Opzione 2
- ☐ Opzione 3
- ☐ Opzione 4

5.3.1.3.3. Calcolo punteggio

Per quanto concerne il calcolo del punteggio, questo è stato suddiviso in quattro parti:

- matching: n° totale di risposte corrette "T"
- semantic: n° totale di risposte "S"
- fantasy: n° totale di risposte "F"

- non-related: n° totale di risposte "N"

5.3.1.4. Apprendimento percorso stradale

In questa sezione della batteria viene riportato all'attenzione del soggetto esaminato un percorso stradale della durata di circa 10 minuti, in cui il conducente effettua 10 svolte totali. Prima di ogni svolta viene stimolata l'attenzione del soggetto mostrando le due possibilità di svolta (destra e sinistra) e una frase che riporta: "dove svolta adesso?".

Il soggetto ha quindi rivisto una seconda volta il video, il quale è stato interrotto prima di ogni svolta. Il compito dell'esaminato era quello di prevedere alla seconda visione del video, quale sarebbe stata la svolta eseguita dal conducente.

Il medico ha quindi riportato l'affermazione del soggetto sulla seguente batteria.

APPRENDIMENTO PERCORSO STRADALE

1. DESTRA / SINISTRA
2. DESTRA / SINISTRA
3. DESTRA / SINISTRA
4. DESTRA / SINISTRA
5. DESTRA / SINISTRA
6. DESTRA / SINISTRA
7. DESTRA / SINISTRA
8. DESTRA / SINISTRA
9. DESTRA / SINISTRA
10. DESTRA / SINISTRA

5.3.1.4.1. Calcolo punteggio

Il calcolo del punteggio in questo caso prevedeva 1 punto per ogni risposta corretta e 0 punti per ogni risposta sbagliata, con un massimo di 10 punti e un minimo di 0 punti.

5.3.2. Batteria somministrata a caregiver del soggetto

La batteria somministrata al caregiver del soggetto esaminato è suddivisa in 7 parti, spiegate successivamente. Il caregiver prima della somministrazione del questionario è stato informato che tutte le risposte che avrebbe dovuto dare erano sempre in riferimento ad un cambiamento avvenuto negli ultimi mesi: se il soggetto ha sempre avuto alcuni atteggiamenti, questi non dovevano essere presi in considerazione.

5.3.2.1. Parte iniziale

In questa prima parte è stato richiesto al caregiver di rispondere alle seguenti domande:

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

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

Questi 3 valori sono stati singolarmente riportati all'interno del database.

5.3.2.2. Seconda parte

È stato richiesto al caregiver di rispondere alle successive domande, secondo la seguente scala:

- 1: forte disaccordo
- 2: disaccordo
- 3: nessuna opinione
- 4: d'accordo
- 5: forte accordo

Le domande a cui il caregiver è stato sottoposto sono le seguenti:

- 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 arrabbia con altri guidatori, il paziente potrebbe fare le corna o altri gesti o avvicinarsi troppo alle loro vetture.....
- 11) Quanti chilometri in media guida il paziente nell'arco di una settimana?.....

Per quando concerne il calcolo del punteggio, si è semplicemente fatta la somma dei valori riportati dal caregiver riguardanti le prime 10 domande, con un punteggio massimo di 50 e minimo di 10. Il kilometraggio medio settimanale è stato riportato nel database come parametro singolo.

5.3.2.3. Terza parte: errori di tipo semantico

In questa sezione sono state fatte 3 domande al caregiver riguardanti errori di tipo semantico svolti dal soggetto esaminato.

La risposta che poteva dare il caregiver prevedeva 4 opzioni: mai, 1 volta, 2 o più volte e frequentemente.

A seguire sono state riportate le domande presenti nella batteria.

A) Errori di tipo semantico

- Errori nel riconoscimento della segnaletica stradale verticale (segnali stradali) es. imboccare un controsenso per mancato riconoscimento del segnale “divieto di accesso”, ignoranza delle indicazioni del semaforo
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente
- Errori nel riconoscimento della segnaletica stradale orizzontale (es. parcheggio in luoghi non consentiti o omissione pagamento parcheggio in zona blu, mancato STOP o “dare precedenza”
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente
- Errori nel riconoscere ed applicare le “regole implicite del comportamento stradale” es. sentendo la sirena dell’ambulanza omettere di accostarsi, dare la precedenza a destra, mettere le 4 frecce in caso di rallentamenti
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente

Per quanto concerne il calcolo del punteggio, si è deciso di attribuire 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”. Questo consegue un punteggio massimo di 9 e minimo di 0 punti.

5.3.2.4. Quarta parte: errori associati a disorientamento

topografico

In questa sezione, come nella precedente, sono state riportate 3 domande da somministrare al caregiver ma, questa volta, riguardanti il disorientamento topografico.

B) Errori associati a disorientamento topografico

- Episodi di disorientamento o smarrimento in percorsi abituali
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente
- Episodi di disorientamento o smarrimento in percorsi non abituali (es. extracittadini) o nuovi
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente
- Episodi di mancato riconoscimento di luoghi e punti di riferimento noti es. monumento, ospedale, tribunale
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente

Il calcolo del punteggio, proprio come la sezione precedente, prevede di attribuire 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. Questo consegue un punteggio massimo di 9 e minimo di 0 punti.

5.3.2.5. Quinta parte: errori comportamentali

Questa sezione è stata divisa in due parti:

1. *C-1 sottotipo disinibito*: questa parte ha il compito di individuare alterazioni comportamentali di tipo disinibito; prevede la somministrazione al caregiver di 3 domande. Il calcolo del punteggio, proprio come le sezioni precedenti, prevede di attribuire 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. Questo consegue un punteggio massimo di 9 e minimo di 0 punti.

C-1 sottotipo disinibito

- Il paziente, pur redarguito circa le norme della strada, tende ad ignorarle es. ignorare i limiti di velocità, passare con il rosso, non dare precedenza
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente
- Il paziente tende ad avere una guida “impulsiva”, con sorpassi azzardati, frenate brusche o comunque uno stile di guida che non denota attenzione all’ambiente circostante
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente
- Il paziente manifesta atteggiamenti di aperta litigiosità con altri automobilisti
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente

2. *C-2 sottotipo cautelativo*: questa parte ha il compito di individuare alterazioni comportamentali di tipo cautelativo; prevede la somministrazione al caregiver di 3 domande. Il calcolo del punteggio, proprio come le sezioni precedenti, prevede di attribuire 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. Questo consegue un punteggio massimo di 9 e minimo di 0 punti.

C-2 sottotipo cautelativo

- Il paziente manifesta un cambiamento nello stile di guida caratterizzato da iper-aderenza alle norme stradali (es. rispetta scrupolosamente i limiti di velocità)
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente

- Stato di iper-allerta rispetto al contesto stradale con eccessiva prudenza (es. dare la precedenza a tutti i veicoli in circolazione, oppure passare allo stop solo quando non si vede alcun mezzo all'orizzonte)
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente

- Guida estremamente rallentata ed incerta
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente

5.3.2.6. Sesta parte: errori visuo-spaziali

Questa sezione ha il compito di individuare errori visuo-spaziali; prevede la somministrazione al caregiver di 3 domande. Il calcolo del punteggio, proprio come le sezioni precedenti, prevede di attribuire 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”. Questo consegue un punteggio massimo di 9 e minimo di 0 punti.

C) Errori visuo-spaziali

- Difficoltà a tenere la macchina nella corsia del senso di marcia, con tendenza ad oltrepassare la riga di centro carreggiata o la riga laterale
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente
- Difficoltà nel “prendere le misure” durante i parcheggi
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente
- Difficoltà nel calcolo delle distanze durante i sorpassi (es. rientrare troppo bruscamente o troppo vicino all’auto sorpassata)
☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente

5.3.2.7. Settima parte: errori procedurali

Questa ultima sezione si pone invece come obiettivo quello di individuare errori di tipo procedurale; prevede la somministrazione al caregiver di 3 domande. Il calcolo del punteggio, proprio come le sezioni precedenti, prevede di attribuire 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. Questo consegue un punteggio massimo di 9 e minimo di 0 punti.

D) Errori procedurali

- Errori nella procedura di accensione dell'automobile
 - ☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente

- 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 (es. motore sotto o sopra giri)
 - ☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente

- Errori nell'uso dei comandi manuali dell'automobile (es. azionare i tergicristalli, mettere le 4 frecce, accendere la radio ecc.)
 - ☐ mai ☐ 1 volta ☐ 2 o più volte ☐ frequentemente

6. RISULTATI

6.1. Risultati dei comportamenti

6.1.1. Analisi delle risposte dei gruppi

In base all'analisi delle variabili e della distribuzione delle diverse variabili, la distribuzione è risultata di tipo non normale; per questo motivo si è scelto di utilizzare test non parametrici come il Kruskal-Wallis – per esplorare le differenze tra gruppi – e il Mann-Whitney – per esplorare le differenze tra gruppi di due.

6.1.1.1. Kruskal-Wallis

Kruskal-Wallis rank-sum tests sulle risposte corrette ha rilevato i seguenti effetti di gruppo:

- Riconoscimento di segnali stradali ($\chi^2=109,19$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Denominazione di segnali stradali ($\chi^2=118,81$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Riconoscimento ecologico segnali stradali ($\chi^2=95,87$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Denominazione ecologica segnali stradali ($\chi^2=103,87$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Matching ($\chi^2=91,33$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Semantic ($\chi^2=74,15$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Fantasy ($\chi^2=44,45$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Non-related ($\chi^2=57,27$; $df=5$; $p < 0,001$)

- Percorso ($\chi^2=53,66$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Multe ($\chi^2=8,17$; $df=5$; $p = n.s.$)
- Incidenti stradali totali ($\chi^2=39,80$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Incidenti stradali con colpa ($\chi^2=47,23$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Osservazioni ($\chi^2=79,22$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Km medi ($\chi^2=40,79$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Questionario guida ($\chi^2=66,23$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Errori semantici ($\chi^2=16,58$; $df=5$; $p = 0,005$)
- Errori da disorientamento ($\chi^2=48,11$; $df=5$; $p < 0,001$)
- C1 comportamento disinibito ($\chi^2=20,69$; $df=5$; $p = 0,001$)
- C2 comportamento cautelativo ($\chi^2=12,98$; $df=5$; $p = 0,024$)
- Errori visuo-spaziali ($\chi^2=74,33$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Errori procedurali ($\chi^2=28,91$; $df=5$; $p < 0,001$)

-

	<i>χ^2</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
<i>Riconoscimento di segnali stradali</i>	109,19	5	< 0,001
<i>Denominazione di segnali stradali</i>	118,81	5	< 0,001
<i>Riconoscimento ecologico di segnali stradali</i>	95,87	5	< 0,001
<i>Denominazione ecologica di segnali stradali</i>	103,87	5	< 0,001
<i>Matching</i>	91,33	5	< 0,001
<i>Semantic</i>	74,15	5	< 0,001
<i>Fantasy</i>	44,45	5	< 0,001
<i>Non-related</i>	57,27	5	< 0,001
<i>Percorso</i>	53,66	5	< 0,001
<i>Multe</i>	8,17	5	0,147
<i>Incidenti stradali totali</i>	39,80	5	< 0,001
<i>Incidenti stradali con colpa</i>	47,23	5	< 0,001
<i>Osservazioni</i>	79,22	5	< 0,001
<i>Km medi</i>	40,79	5	< 0,001
<i>Questionario guida</i>	66,23	5	< 0,001
<i>Errori semantici</i>	16,58	5	0,005
<i>Errori da disorientamento</i>	48,11	5	< 0,001
<i>C1 comportamento disinibito</i>	20,69	5	0,001
<i>C2 comportamento cautelativo</i>	12,98	5	0,024
<i>Errori visuo-spaziali</i>	74,33	5	< 0,001
<i>Errori procedurali</i>	28,91	5	< 0,001

6.1.1.2. Mann-Whitney-Wilcoxon tests

Confronti a coppie tra gruppi mediante test di Mann-Whitney-Wilcoxon su risposte corrette hanno prodotto i seguenti risultati.

6.1.1.2.1. Riconoscimento di segnali stradali

I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=94,5$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=52$; $p=0,002$)
- FTD ($U=37,5$; $p < 0,001$)
- SD ($U=5$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=50$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai soggetti affetti da SD ($U=217$; $p < 0,001$). Non sono state riscontrate differenze significative tra gruppi affetti da AD e gruppi affetti da:

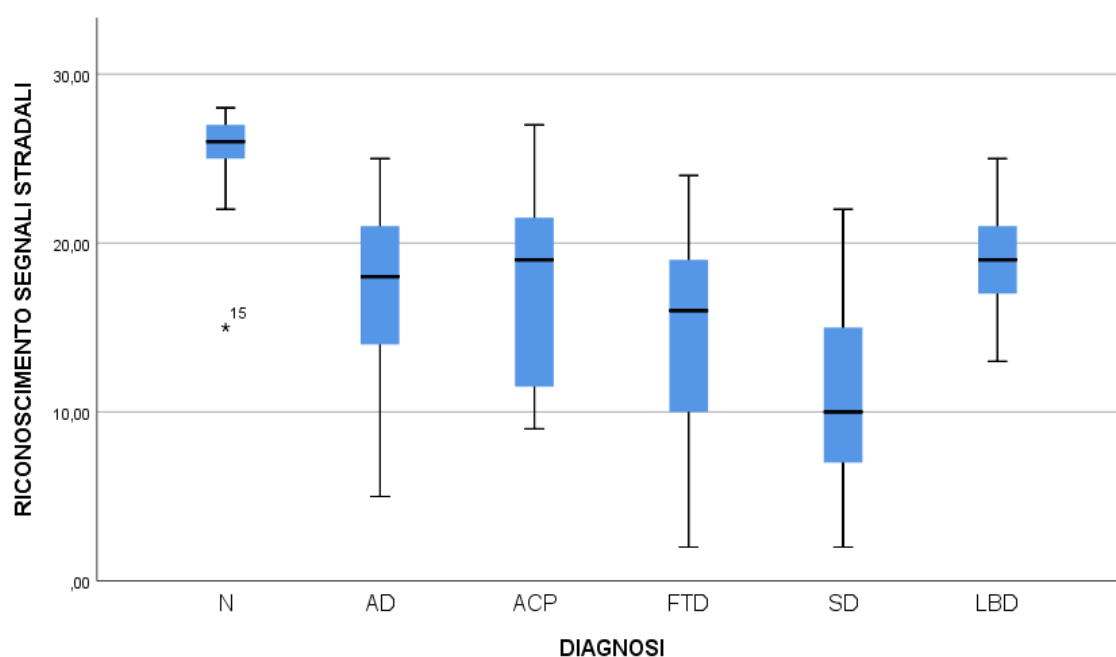
- PCA ($U=179$; $p=n.s.$)
- FTD ($U=619$; $p=n.s.$)
- LBD ($U=277,5$; $p=n.s.$)

I pazienti affetti da PCA hanno raggiunto punteggi migliori rispetto al gruppo di pazienti affetti da SD ($U=37,5$;

$p=0,043$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da:

- FTD ($U=82$; $p=n.s.$)
- LBD ($U=38$; $p=n.s.$)

Invece, i pazienti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto al gruppo di pazienti affetti da FTD ($U=118$; $p=0,041$), e da SD ($U=39,5$; $p < 0,001$).



	<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>N</i>	54	25,6111	2,1493	0,29248	25,0245	26,1978	15	28
<i>AD</i>	52	17,3077	4,67173	0,64785	16,0071	18,6083	5	25
<i>ACP</i>	7	17,2857	6,8972	2,6069	10,9069	23,6646	9	27
<i>FTD</i>	30	15	6,10822	1,1152	12,7192	17,2808	2	24
<i>SD</i>	22	10,7727	5,57146	1,18784	8,3025	13,243	2	22
<i>LBD</i>	13	19	4,02078	1,11516	16,5703	21,4297	13	25
<i>Total</i>	178	18,7528	6,74772	0,50576	17,7547	19,7509	2	28

6.1.1.2.2. Denominazione di segnali stradali

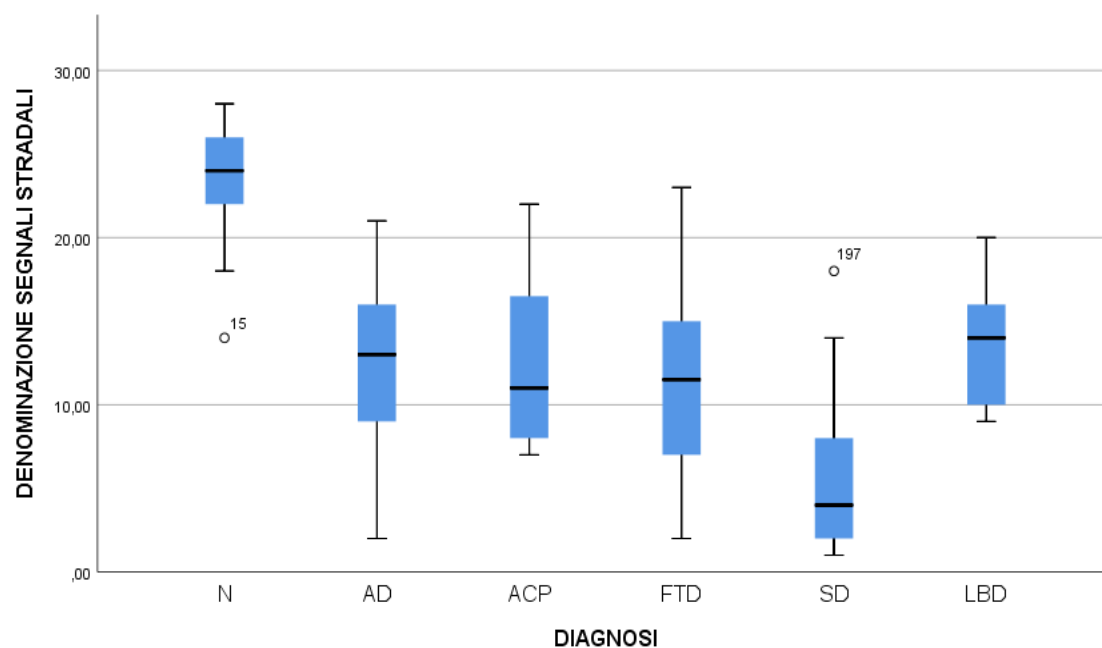
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=32,5$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=16$; $p < 0,001$)
- FTD ($U=50,5$; $p < 0,001$)
- SD ($U=2$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=8,5$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai soggetti affetti da SD ($U=173,5$; $p < 0,001$); invece, non ci sono state differenze significative con i soggetti con PCA ($U=171,5$; $p=n.s.$), FTD ($U=674,5$; $p=n.s.$) e LBD ($U=296,5,5$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno raggiunto punteggi migliori rispetto ai gruppi affetti da SD ($U=25$; $p=0,008$); invece, non sono state riscontrate differenze significative rispetto ai gruppi di pazienti affetti da FTD ($U=97,5$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=35,5$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai soggetti affetti da SD ($U=27$; $p < 0,001$); invece, non sono state riscontrate differenze significative rispetto ai soggetti affetti da FTD ($U=141,5$; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	23,6852	2,61219	0,35547	22,9722	24,3982	14	28
<i>AD</i>	52	12,4615	4,67979	0,64897	11,1587	13,7644	2	21
<i>ACP</i>	7	12,7143	6,04743	2,28571	7,1213	18,3072	7	22
<i>FTD</i>	30	11,4333	5,37993	0,98224	9,4244	13,4422	2	23
<i>SD</i>	22	5,5909	4,52147	0,96398	3,5862	7,5956	1	18
<i>LBD</i>	13	13,4615	3,57341	0,99108	11,3022	15,6209	9	20
<i>Total</i>	178	14,927	7,48786	0,56124	13,8194	16,0345	1	28

6.1.1.2.3. Riconoscimento ecologico di segnali stradali

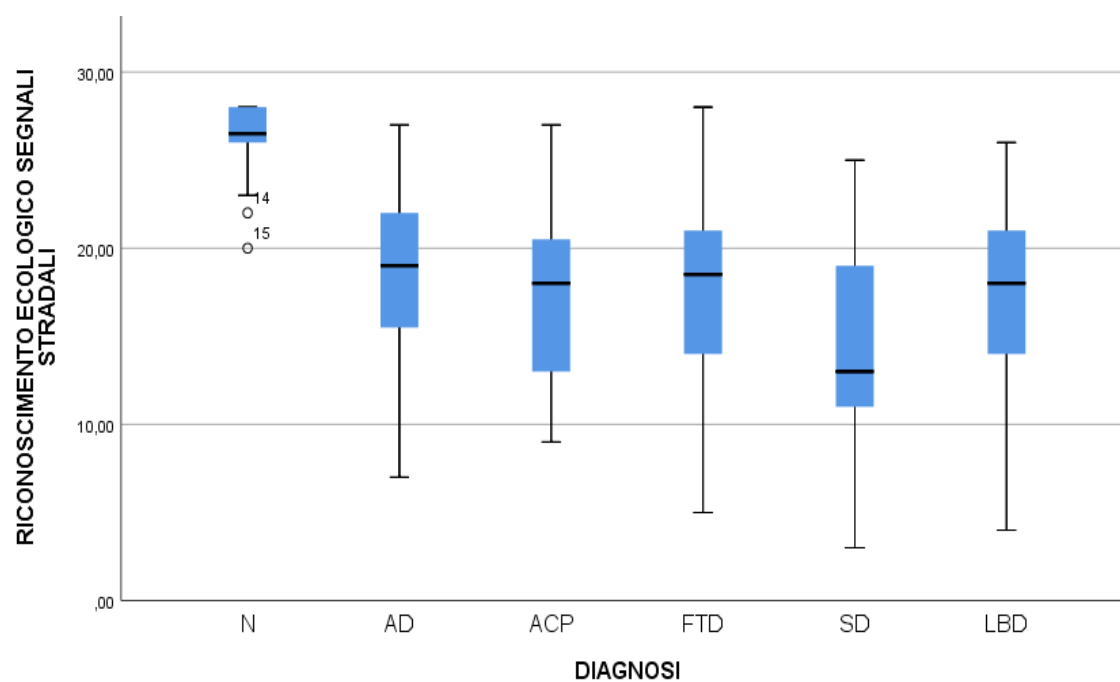
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD (U=123,5; $p < 0,001$)
- PCA (U=34,5; $p < 0,001$)
- FTD (U=129; $p < 0,001$)
- SD (U=17; $p < 0,001$)
- LBD (U=26; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai soggetti affetti da SD (U=314,5; $p=0,005$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i gruppi di pazienti affetti da PCA (U=155,5; $p=n.s.$), FTD (U=743; $p=n.s.$) e LBD (U=298; $p=n.s.$).

I gruppi affetti da PCA non mostrano differenze significative rispetto ai gruppi affetti da FTD (U=95; $p=n.s.$), SD (U=50,5; $p=n.s.$) e LBD (U=43,5; $p=n.s.$).

I gruppi affetti da LBD non mostrano differenze significative rispetto ai gruppi affetti da FTD (U=180,5; $p=n.s.$) e SD (U=96; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	26,2963	1,68936	0,22989	25,8352	26,7574	20	28
<i>AD</i>	52	18,4615	4,663	0,64664	17,1634	19,7597	7	27
<i>ACP</i>	7	17,2857	6,12955	2,31675	11,6168	22,9546	9	27
<i>FTD</i>	30	17,9333	5,73515	1,04709	15,7918	20,0749	5	28
<i>SD</i>	21	14,1905	5,83626	1,27358	11,5338	16,8471	3	25
<i>LBD</i>	13	16,8462	6,53001	1,8111	12,9001	20,7922	4	26
<i>Total</i>	177	20,0904	6,26705	0,47106	19,1607	21,02	3	28

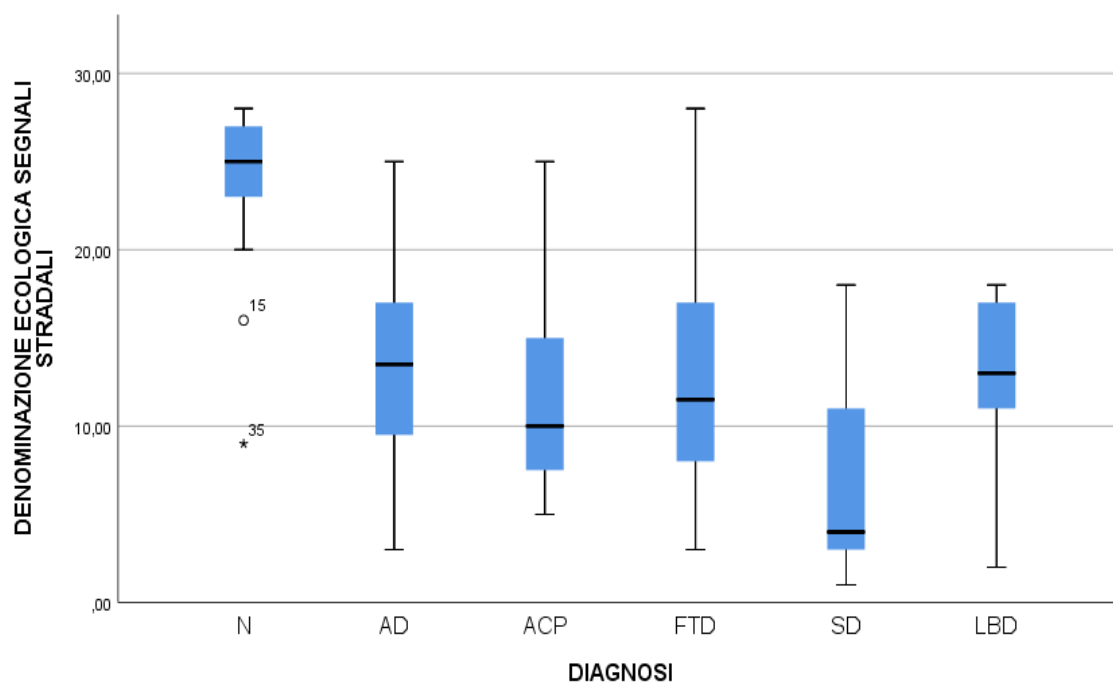
6.1.1.2.4. Denominazione ecologica di segnali stradali

I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD (U=92,5; $p < 0,001$)
- PCA (U=32; $p < 0,001$)
- FTD (U=127,5; $p < 0,001$)
- SD (U=9,5; $p < 0,001$)
- LBD (U=15; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai soggetti affetti da SD (U=215; $p < 0,001$); invece, non sono emerse differenze significative con i gruppi di pazienti affetti da PCA (U=138; $p=n.s.$), FTD (U=686; $p=n.s.$) e LBD (U=308,5; $p=n.s.$). I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi migliori rispetto a pazienti con SD (U=37; $p=0,052$); invece non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD (U=89; $p=n.s.$) e LBD (U=35,5; $p=n.s.$).

I soggetti con LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da SD (U=64,5; $p < 0,011$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD (U=179,5; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	24,5556	3,35152	0,45608	23,6408	25,4703	9	28
<i>AD</i>	52	13,6538	4,9145	0,68152	12,2856	15,0221	3	25
<i>ACP</i>	7	12,1429	7,221	2,72928	5,4645	18,8212	5	25
<i>FTD</i>	30	13,1	6,2165	1,13497	10,7787	15,4213	3	28
<i>SD</i>	21	7,0952	5,70004	1,24385	4,5006	9,6899	1	18
<i>LBD</i>	13	12,6923	4,40425	1,22152	10,0308	15,3538	2	18
<i>Total</i>	177	15,9774	7,7408	0,58183	14,8291	17,1257	1	28

6.1.1.2.5. Matching

I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

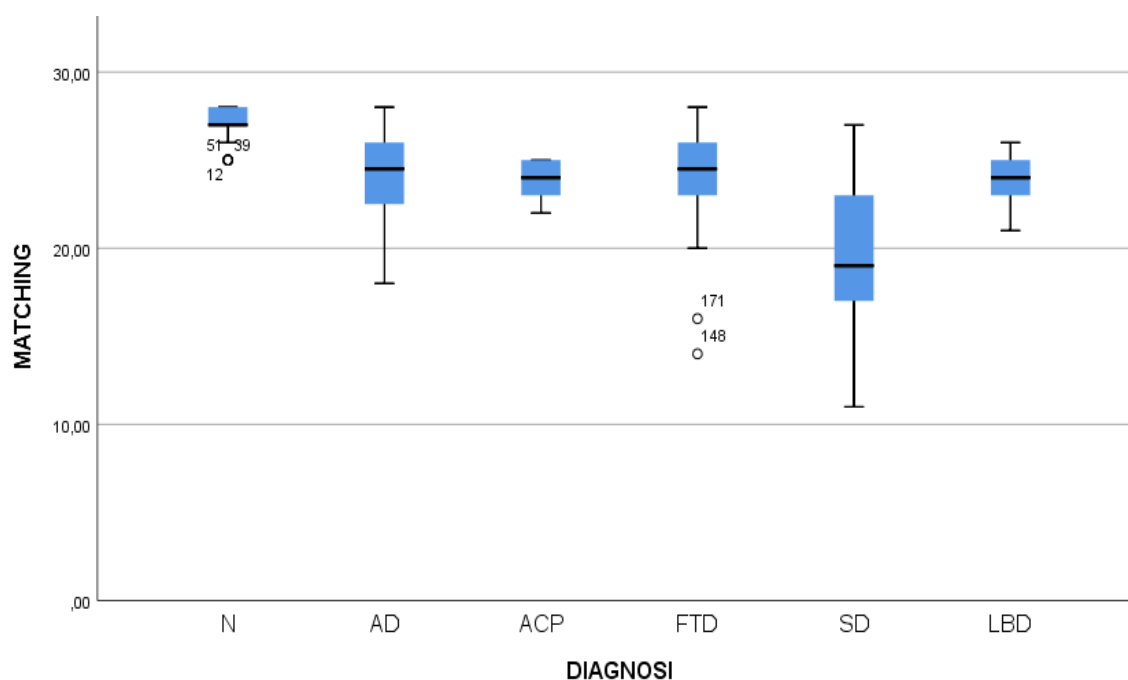
- AD (U=315,5; $p < 0,001$)
- PCA (U=7,5; $p < 0,001$)
- FTD (U=212; $p < 0,001$)
- SD (U=26; $p < 0,001$)
- LBD (U=28,5; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai soggetti affetti da SD (U=203; $p < 0,001$). Invece, non sono state riscontrate differenze significative con i gruppi di soggetti affetti da PCA (U=152,5; $p=n.s.$), FTD (U=779,5; $p=n.s.$) e LBD (U=303; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi migliori rispetto a pazienti con SD (U=28; $p=0,012$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con soggetti affetti da FTD (U=85,5; $p=n.s.$) e LBD (U=40,5; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da SD (U=49,5; $p=0,001$); invece,

non sono state riscontrate differenze significative con soggetti affetti da FTD (U=176; p=n.s.).



	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	Minimum	Maximum
N	54	27,2222	0,94503	0,1286	26,9643 27,4802	25	28
AD	52	24,1154	2,63203	0,365	23,3826 24,8481	18	28
ACP	7	23,8571	1,21499	0,45922	22,7335 24,9808	22	25
FTD	30	23,9	3,32545	0,60714	22,6583 25,1417	14	28
SD	22	19,5	4,13752	0,88212	17,6655 21,3345	11	27
LBD	13	24	1,73205	0,48038	22,9533 25,0467	21	26
Total	178	24,4326	3,44422	0,25816	23,9231 24,942	11	28

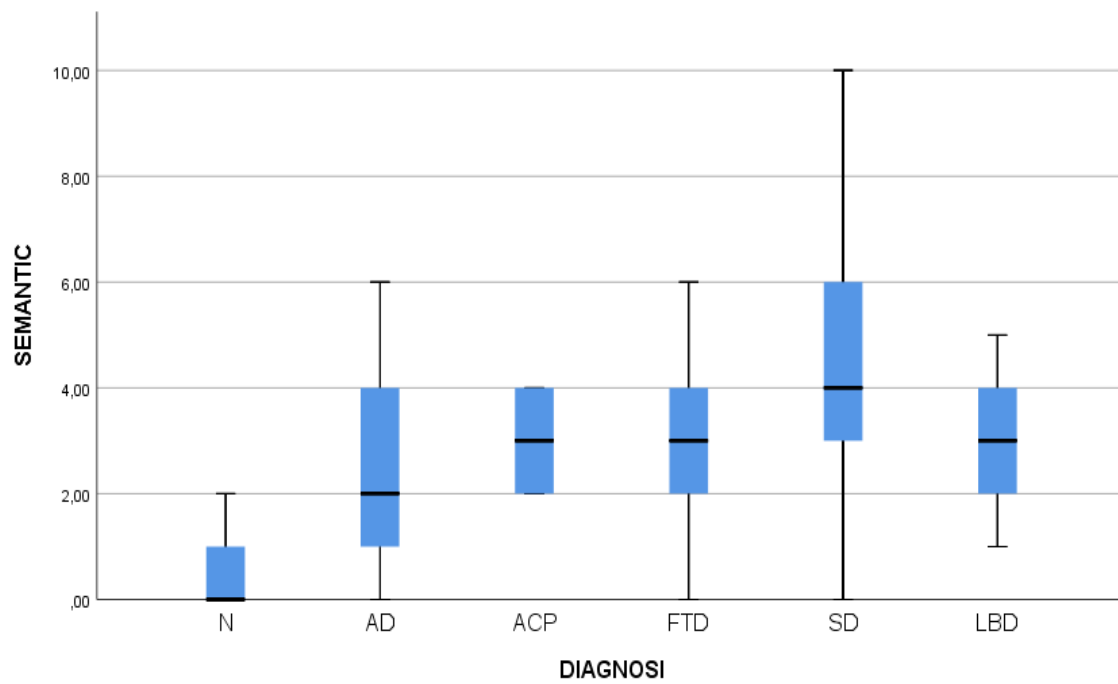
6.1.1.2.6. Semantic

I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi inferiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD (U=429; $p < 0,001$)
- PCA (U=12; $p < 0,001$)
- FTD (U=223; $p < 0,001$)
- SD (U=76,5; $p < 0,001$)
- LBD (U=45; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai soggetti affetti da SD (U=333; $p=0,004$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con soggetti affetti da PCA (U=144; $p=n.s.$), FTD (U=674; $p=n.s.$) e LBD (U=293,5; $p=n.s.$).

Per quanto concerne i soggetti affetti da PCA, non sono state riscontrate differenze significative con i pazienti con FTD (U=102,5; $p=n.s.$), SD (U=52; $p=n.s.$) e LBD (U=42; $p=n.s.$). Non sono state riscontrate differenze significative neanche tra i soggetti affetti da LBD e i pazienti affetti da FTD (U=190; $p=n.s.$) e SD (U=91; $p=n.s.$)



	<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>N</i>	54	0,6111	0,73758	0,10037	0,4098	0,8124	0	2
<i>AD</i>	52	2,5385	1,63853	0,22722	2,0823	2,9946	0	6
<i>ACP</i>	7	3	1	0,37796	2,0752	3,9248	2	4
<i>FTD</i>	30	2,9667	1,90251	0,34735	2,2563	3,6771	0	6
<i>SD</i>	22	4,4545	2,70321	0,57633	3,256	5,6531	0	10
<i>LBD</i>	13	2,8462	1,21423	0,33677	2,1124	3,5799	1	5
<i>Total</i>	178	2,3034	2,02752	0,15197	2,0035	2,6033	0	10

6.1.1.2.7. Fantasy

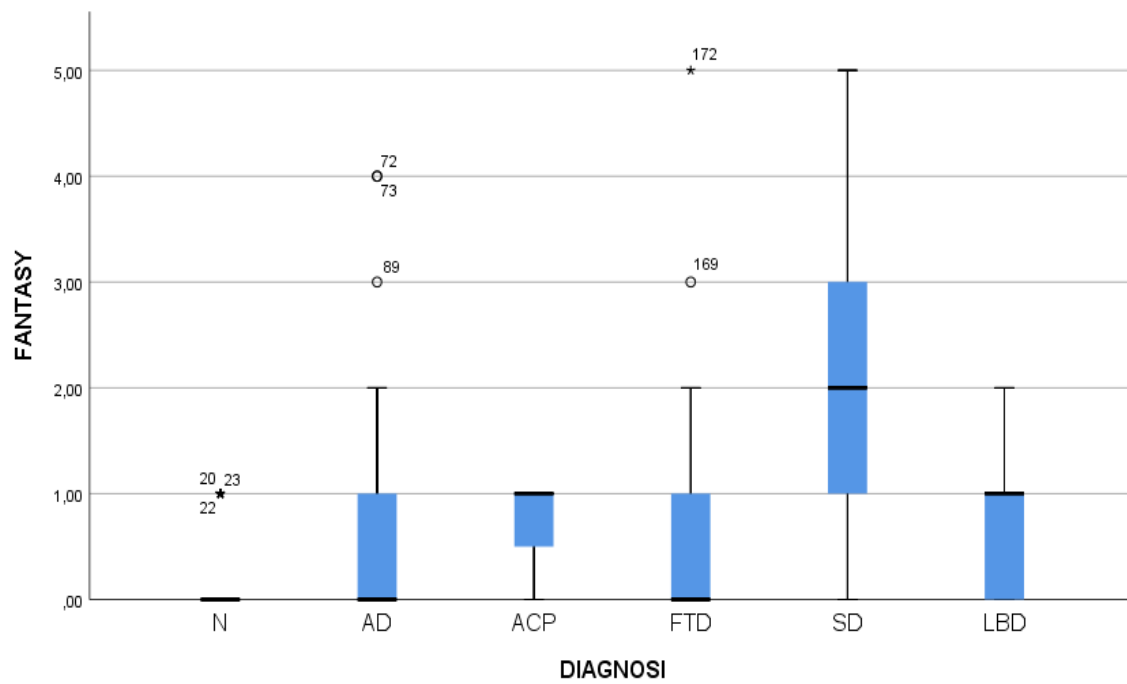
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa, ad eccezione dei soggetti affetti da FTD ($U=667$; $p=n.s.$); in particolare hanno punteggi inferiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=963$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=82$; $p=0,001$)
- SD ($U=148$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=152$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai soggetti affetti da SD ($U=275,5$; $p < 0,001$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con soggetti affetti da PCA ($U=150$; $p=n.s.$), FTD ($U=695$; $p=n.s.$) e LBD ($U=265$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi migliori rispetto a pazienti con SD ($U=39$; $p=0,045$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con soggetti affetti da FTD ($U=74$; $p=n.s.$) e LBD ($U=41,5$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da SD ($U=82$; $p = 0,031$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con soggetti affetti da FTD ($U=134$; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	0,1481	0,35858	0,0488	0,0503	0,246	0	1
<i>AD</i>	52	0,6731	0,98461	0,13654	0,399	0,9472	0	4
<i>ACP</i>	7	0,7143	0,48795	0,18443	0,263	1,1656	0	1
<i>FTD</i>	30	0,6	1,16264	0,21227	0,1659	1,0341	0	5
<i>SD</i>	22	1,9091	1,4771	0,31492	1,2542	2,564	0	5
<i>LBD</i>	13	0,8462	0,68874	0,19102	0,43	1,2624	0	2
<i>Total</i>	178	0,6685	1,05617	0,07916	0,5123	0,8248	0	5

6.1.1.2.8. Non-related

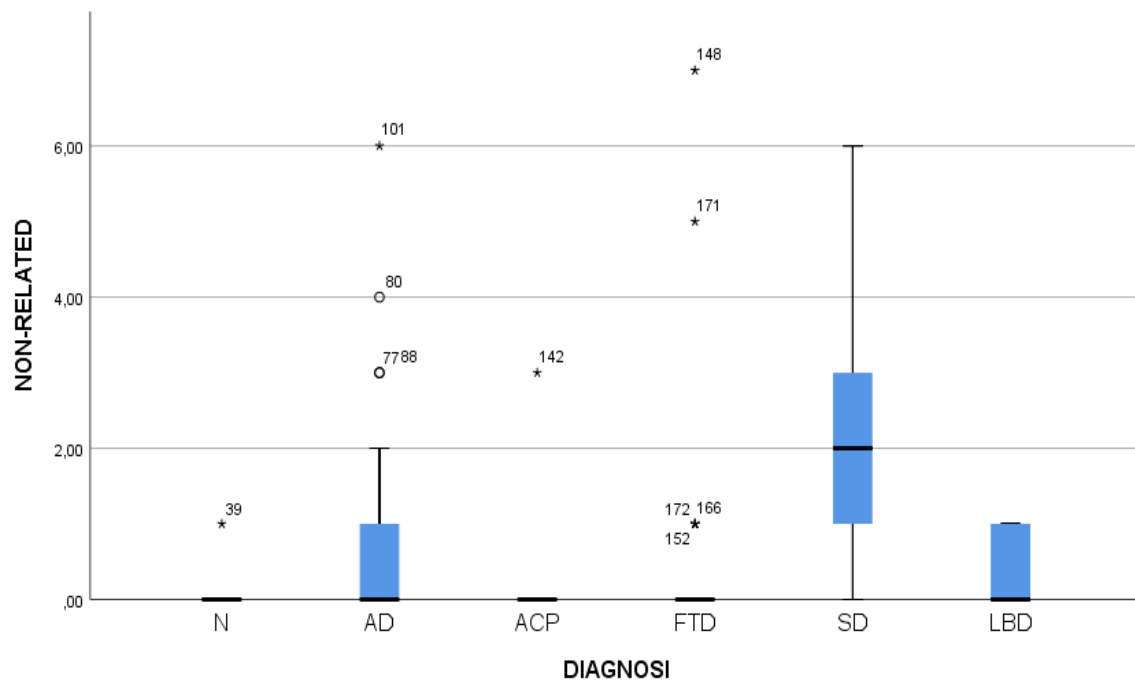
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa, ad eccezione dei soggetti affetti da PCA (U=165; p=n.s.); in particolare hanno punteggi inferiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD (U=913; $p < 0,001$)
- FTD (U=662; $p=0,004$)
- SD (U=113; $p < 0,001$)
- LBD (U=249,5; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai soggetti affetti da SD (U=260,5; $p < 0,001$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con soggetti affetti da PCA (U=148; $p=n.s.$), FTD (U=653; $p=n.s.$) e LBD (U=302,5; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi migliori rispetto a pazienti con SD (U=27,5; $p=0,009$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con soggetti affetti da FTD (U=100; $p=n.s.$) e LBD (U=40; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da SD (U=46; $p=0,001$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con soggetti affetti da FTD (U=178; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	0,0185	0,13608	0,01852	-0,0186	0,0557	0	1
<i>AD</i>	52	0,6731	1,20002	0,16641	0,339	1,0072	0	6
<i>ACP</i>	7	0,4286	1,13389	0,42857	-0,6201	1,4772	0	3
<i>FTD</i>	30	0,5333	1,54771	0,28257	-0,0446	1,1113	0	7
<i>SD</i>	22	2,0909	1,68775	0,35983	1,3426	2,8392	0	6
<i>LBD</i>	13	0,3077	0,48038	0,13323	0,0174	0,598	0	1
<i>Total</i>	178	0,5899	1,2646	0,09479	0,4028	0,7769	0	7

6.1.1.2.9. Percorso

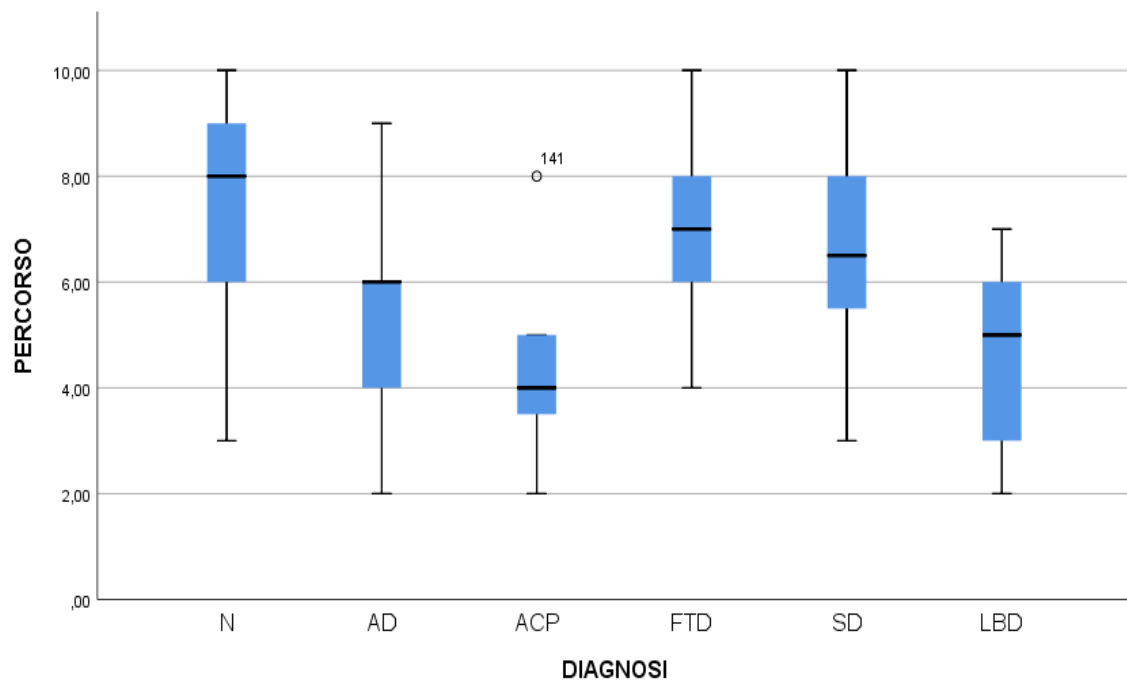
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=473,5$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=37,5$; $p=0,001$)
- FTD ($U=580$; $p=0,049$)
- SD ($U=364,5$; $p=0,03$)
- LBD ($U=77,5$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai soggetti affetti da FTD ($U=373$; $p < 0,001$) e da SD ($U=343$; $p=0,023$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con soggetti affetti da PCA ($U=113,5$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=259$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi peggiori rispetto a pazienti con FTD ($U=32$; $p=0,005$) e con SD ($U=30,5$; $p=0,027$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con LBD ($U=40$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi peggiori rispetto ai pazienti affetti da FTD ($U=61$; $p < 0,001$) e da SD ($U=63,5$; $p=0,013$).



	<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>N</i>	54	7,7037	1,68936	0,22989	7,2426	8,1648	3	10
<i>AD</i>	52	5,4038	1,61196	0,22354	4,9551	5,8526	2	9
<i>ACP</i>	7	4,4286	1,90238	0,71903	2,6692	6,188	2	8
<i>FTD</i>	29	6,9655	1,56941	0,29143	6,3685	7,5625	4	10
<i>SD</i>	20	6,55	2,03845	0,45581	5,596	7,504	3	10
<i>LBD</i>	13	4,6923	1,6525	0,45832	3,6937	5,6909	2	7
<i>Total</i>	175	6,4114	2,012	0,15209	6,1112	6,7116	2	10

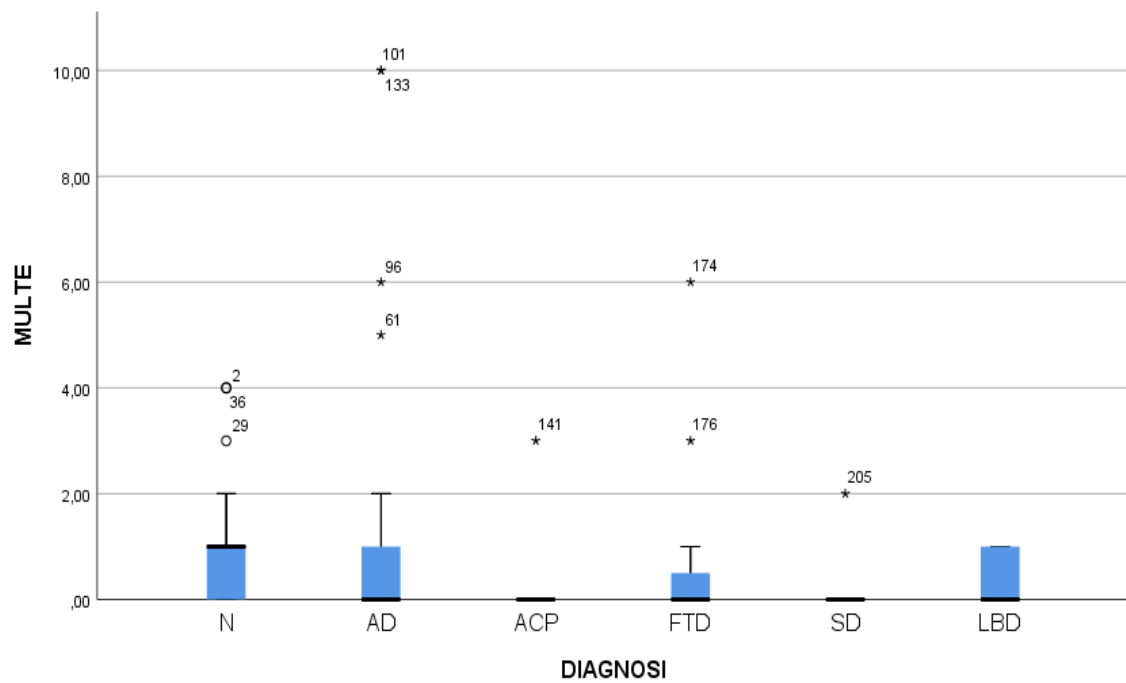
6.1.1.2.10. Multe

Non sono state riscontrate differenze significative tra soggetti di controllo e soggetti affetti da demenza degenerativa, ad eccezione dei soggetti con AD ($U=829,5$; $p < 0,011$); in particolare non sono state riscontrate differenze significative rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- PCA ($U=68,5$; $p=n.s$)
- FTD ($U=219,5$; $p=n.s$)
- SD ($U=65,5$; $p=n.s$)
- LBD ($U=231,5$; $p=n.s$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, non sono state riscontrate differenze significative tra i vari gruppi:

- AD vs PCA ($U=145$; $p=n.s.$)
- AD vs FTD ($U=479,5$; $p=n.s.$)
- AD vs SD ($U=144,5$; $p=n.s$)
- AD vs LBD ($U=495$; $p=n.s.$)
- PCA vs FTD ($U=38,5$; $p=n.s.$)
- PCA vs SD ($U=12$; $p=n.s$)
- PCA vs LBD ($U=39$; $p=n.s.$)
- FTD vs LBD ($U=128$; $p=n.s$)
- SD vs LBD ($U=39$; $p=n.s$)



	<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>N</i>	37	0,8919	1,1001	0,18085	0,5251	1,2587	0	4
<i>AD</i>	61	0,7377	2,01578	0,25809	0,2214	1,254	0	10
<i>ACP</i>	5	0,6	1,34164	0,6	-1,0659	2,2659	0	3
<i>FTD</i>	16	0,6875	1,62147	0,40537	-0,1765	1,5515	0	6
<i>SD</i>	5	0,4	0,89443	0,4	-0,7106	1,5106	0	2
<i>LBD</i>	17	0,3529	0,49259	0,11947	0,0997	0,6062	0	1
<i>Total</i>	141	0,7092	1,56998	0,13222	0,4478	0,9706	0	10

6.1.1.2.11. Incidenti stradali totali

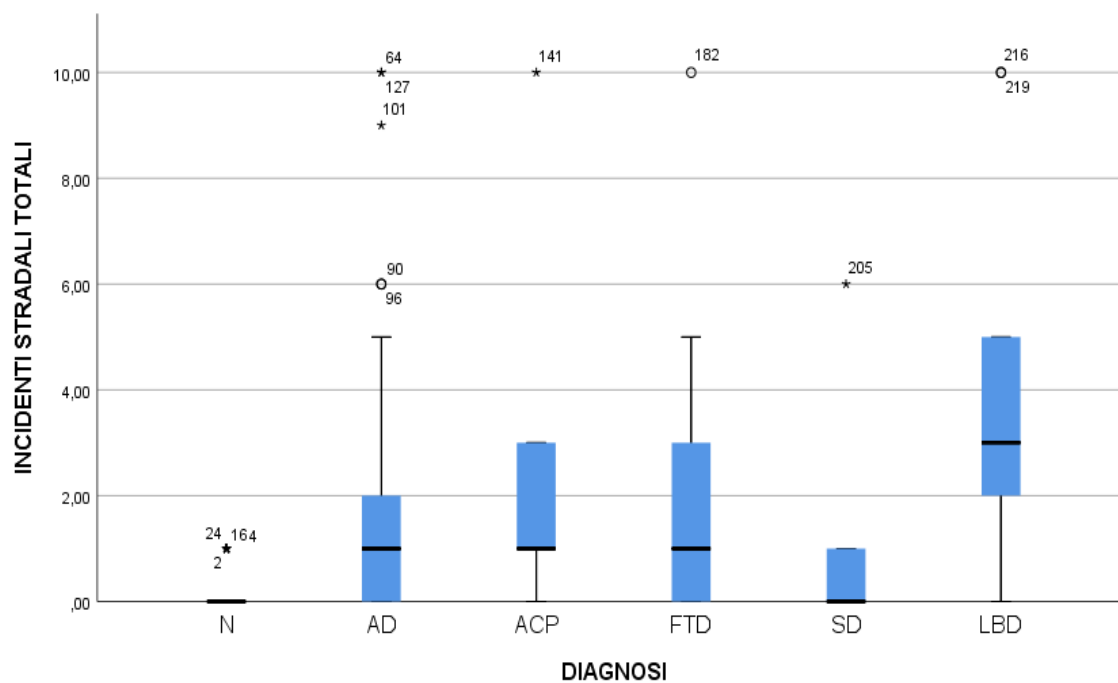
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa, ad eccezione dei soggetti affetti da SD ($U=67,5$; $p=n.s.$); in particolare hanno punteggi inferiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=659,5$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=27,5$; $p=0,001$)
- FTD ($U=144$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=30,5$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai soggetti affetti da LBD ($U=237$; $p < 0,001$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con soggetti affetti da PCA ($U=109,5$; $p=n.s.$), FTD ($U=461$; $p=n.s.$) e SD ($U=135,5$; $p=n.s.$).

Per quanto concerne i soggetti affetti da PCA, non sono state riscontrate differenze significative con FTD ($U=35$; $p=n.s.$), SD ($U=7,5$; $p=n.s.$) e LBD ($U=30,5$; $p=n.s.$)

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi peggiori rispetto ai pazienti affetti da FTD ($U=77,5$; $p=0,019$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i pazienti affetti da SD ($U=19$; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	37	0,1622	0,37368	0,06143	0,0376	0,2868	0	1
<i>AD</i>	61	1,541	2,40537	0,30798	0,9249	2,157	0	10
<i>ACP</i>	5	3	4,06202	1,81659	-2,0437	8,0437	0	10
<i>FTD</i>	17	1,8235	2,55527	0,61974	0,5097	3,1373	0	10
<i>SD</i>	5	1,4	2,60768	1,16619	-1,8379	4,6379	0	6
<i>LBD</i>	17	3,5294	2,85302	0,69196	2,0625	4,9963	0	10
<i>Total</i>	142	1,5	2,42549	0,20354	1,0976	1,9024	0	10

6.1.1.2.12. Incidenti stradali con colpa

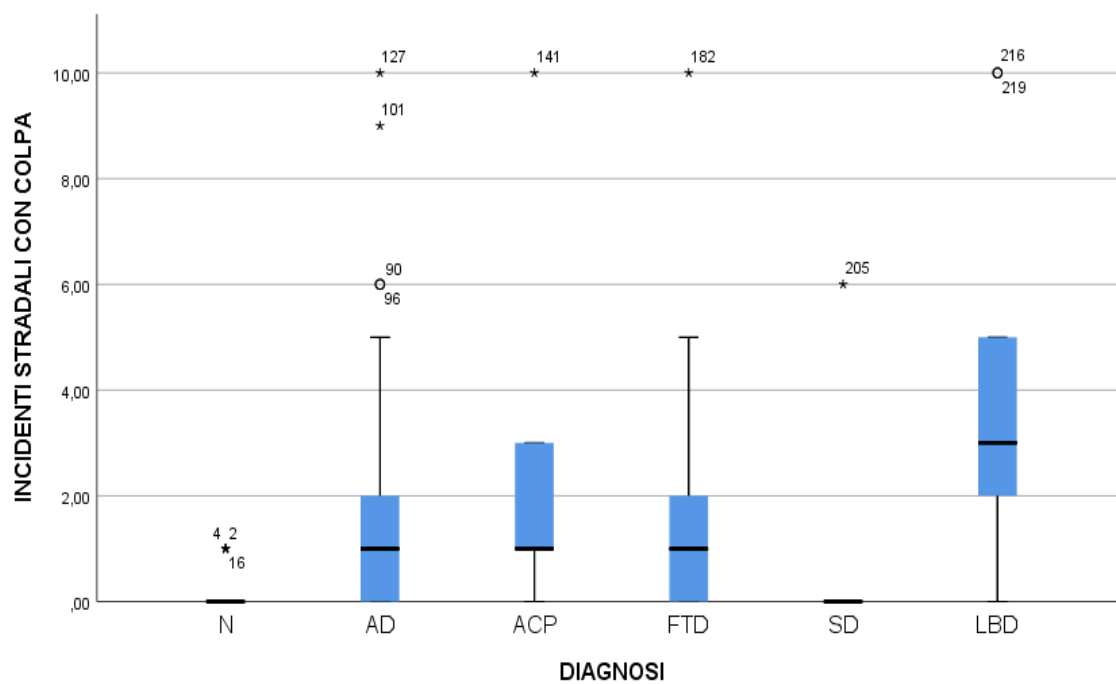
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa, ad eccezione dei soggetti affetti da SD ($U=80$; $p=n.s.$); in particolare hanno punteggi inferiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=602,5$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=23$; $p < 0,001$)
- FTD ($U=127,5$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=24,5$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai soggetti affetti da LBD ($U=211,5$; $p < 0,001$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con soggetti affetti da PCA ($U=104$; $p=n.s.$), FTD ($U=448,5$; $p=n.s.$) e SD ($U=116$; $p=n.s.$).

Per quanto concerne i soggetti affetti da PCA, non sono state riscontrate differenze significative con FTD ($U=34,5$; $p=n.s.$), SD ($U=6$; $p=n.s.$) e LBD ($U=30,5$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi peggiori rispetto ai pazienti affetti da FTD ($U=74$; $p=0,014$) e da SD ($U=17$; $p=0,043$).



	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	Minimum	Maximum
N	37	0,0811	0,27672	0,04549	-0,0112 0,1733	0	1
AD	61	1,3279	2,11125	0,27032	0,7872 1,8686	0	10
ACP	5	3	4,06202	1,81659	-2,0437 8,0437	0	10
FTD	17	1,7647	2,53795	0,61554	0,4598 3,0696	0	10
SD	5	1,2	2,68328	1,2	-2,1317 4,5317	0	6
LBD	17	3,5294	2,85302	0,69196	2,0625 4,9963	0	10
Total	142	1,3732	2,31434	0,19421	0,9893 1,7572	0	10

6.1.1.2.13. Osservazioni

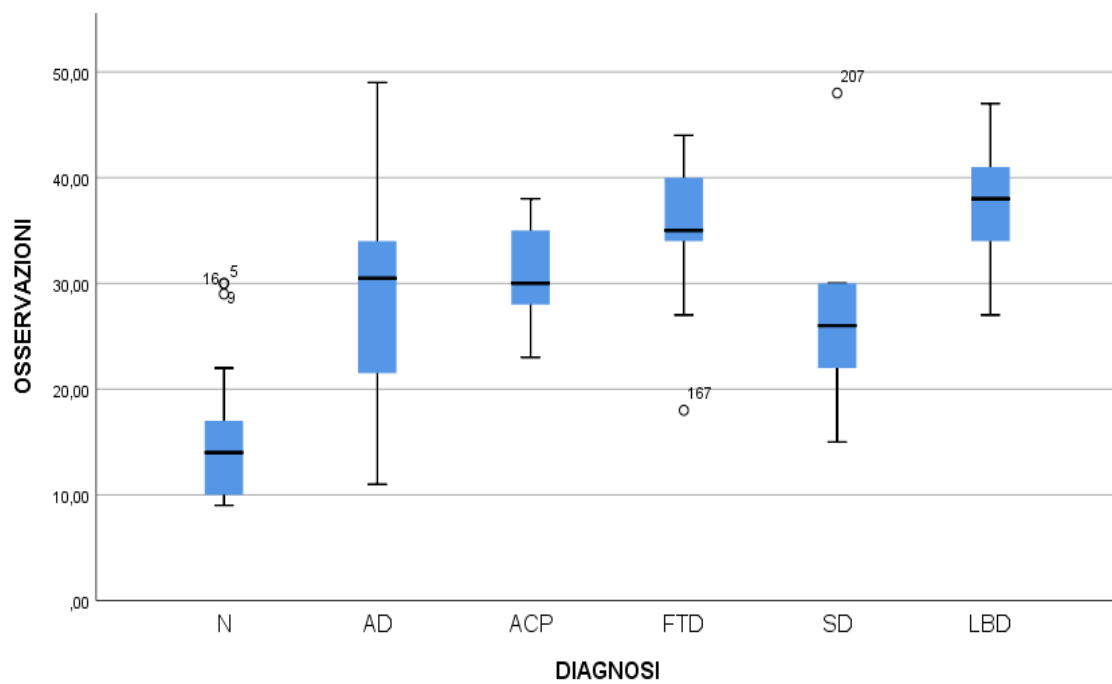
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi inferiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD (U=163; $p < 0,001$)
- PCA (U=7; $p=0,001$)
- FTD (U=11; $p < 0,001$)
- SD (U=22,5; $p=0,006$)
- LBD (U=3; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai soggetti affetti da FTD (U=258; $p=0,002$) e da LBD (U=184,5; $p < 0,001$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con soggetti affetti da PCA (U=127,5; $p=n.s.$) e da SD (U=128; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi migliori rispetto a pazienti con LBD (U=16,5; $p=0,04$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con FTD (U=23,5; $p=n.s.$) e SD (U=8,5; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi peggiori rispetto ai pazienti affetti da SD (U=18; $p=0,054$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD (U=121,5; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	37	15,1351	5,69679	0,93655	13,2357	17,0345	9	30
<i>AD</i>	60	29,15	8,06084	1,04065	27,0677	31,2323	11	49
<i>ACP</i>	5	30,8	5,89067	2,63439	23,4858	38,1142	23	38
<i>FTD</i>	17	35,6471	6,45117	1,56464	32,3302	38,9639	18	44
<i>SD</i>	5	28,2	12,3774	5,53534	12,8314	43,5686	15	48
<i>LBD</i>	17	37,7647	5,01908	1,21731	35,1841	40,3453	27	47
<i>Total</i>	141	27,3191	10,56092	0,88939	25,5608	29,0775	9	49

6.1.1.2.14. Km medi

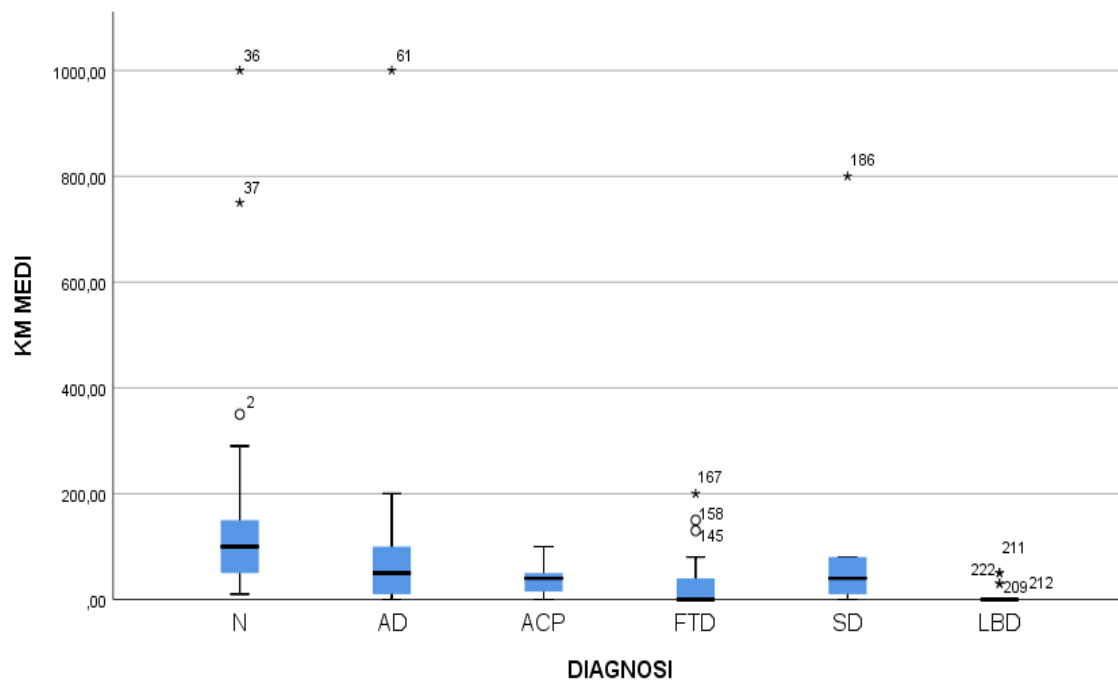
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa, ad eccezione dei soggetti affetti da SD ($U=79$; $p=n.s.$); in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=635,5$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=38$; $p=0,034$)
- FTD ($U=116$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=28$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD tendono a percorrere più strada rispetto ai pazienti affetti da FTD ($U=353$; $p=0,024$) e da LBD ($U=192$; $p < 0,001$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA ($U=132,5$; $p=n.s.$) e da SD ($U=201,5$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA tendono a percorrere più Km rispetto ai pazienti affetti da LBD ($U=17,5$; $p=0,023$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con FTD ($U=31,5$; $p=n.s.$) e SD ($U=16,5$; $p=n.s.$)

I soggetti con LBD tendono a percorrere meno Km rispetto ai pazienti affetti da SD ($U=27$; $p=0,018$); invece non sono state riscontrate differenze significative con i pazienti affetti da FTD ($U=122,5$; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	37	147,2973	194,2779	31,93908	82,5218	212,0728	10	1000
<i>AD</i>	60	71,75	133,3372	17,21375	37,3054	106,1946	0	1000
<i>ACP</i>	5	41	38,47077	17,20465	-6,7678	88,7678	0	100
<i>FTD</i>	18	37,2222	61,81619	14,57022	6,4818	67,9627	0	200
<i>SD</i>	7	145,7143	290,4512	109,7802	-	414,3369	0	800
					122,9083			
<i>LBD</i>	17	9,4118	18,19017	4,41176	0,0592	18,7643	0	50
<i>Total</i>	144	82,0139	152,2931	12,69109	56,9275	107,1003	0	1000

6.1.1.2.15. Questionario guida

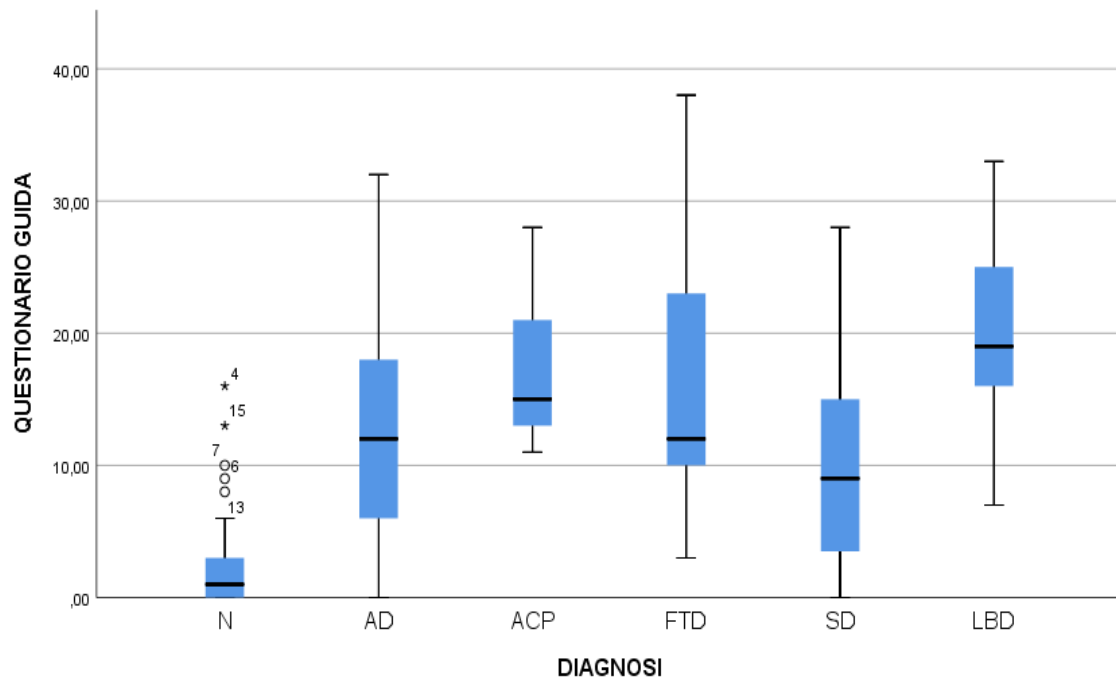
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi inferiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD (U=231; $p < 0,001$)
- PCA (U=4,5; $p < 0,001$)
- FTD (U=33,5; $p < 0,001$)
- SD (U=61,5; $p=0,025$)
- LBD (U=10,5; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con LBD (U=246,5; $p=0,001$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA (U=95,5; $p=n.s.$), FTD (U=417; $p=n.s.$) e SD (U=171,5; $p=n.s.$).

Per quando concerne i soggetti affetti da PCA, non sono state riscontrate differenze significative con FTD (U=33,5; $p=n.s.$), SD (U=7,5; $p=n.s.$) e con LBD (U=31,5; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi peggiori rispetto ai pazienti affetti da SD (U=27,5; $p=0,042$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD (U=101,5; $p=n.s.$)



	<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>N</i>	37	2,6757	3,9655	0,65192	1,3535	3,9978	0	16
<i>AD</i>	61	12,8361	7,56347	0,9684	10,899	14,7732	0	32
<i>ACP</i>	5	17,6	6,91375	3,09192	9,0154	26,1846	11	28
<i>FTD</i>	17	16,5294	9,73472	2,36102	11,5243	21,5345	3	38
<i>SD</i>	7	10,5714	10,16296	3,84124	1,1723	19,9706	0	28
<i>LBD</i>	17	20,2353	7,26747	1,76262	16,4987	23,9719	7	33
<i>Total</i>	144	11,5903	9,19061	0,76588	10,0764	13,1042	0	38

6.1.1.2.16. Errori semantici

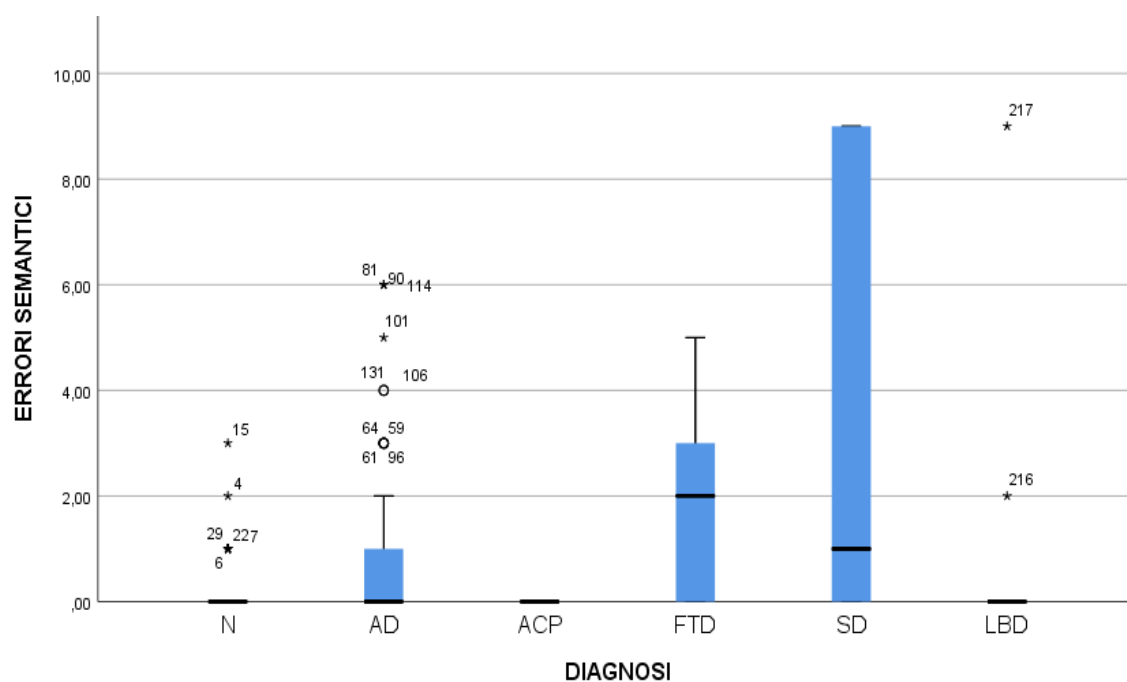
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori solo rispetto a due gruppi i soggetti affetti da demenza degenerativa, ad eccezione dei soggetti affetti da AD (U=1029,5; p=n.s), da PCA (U=72,5; p=n.s.) e da LBD (U=290; p=n.s); in particolare hanno punteggi inferiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- FTD (U=183,5; p=0,003)
- SD (U=72,5; p=0,019)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con FTD (U=370; p=0,03) e con SD (U=130,5; p=0,037). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA (U=112,5; p=n.s.) e da LBD (U=447; p=n.s.).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi migliori rispetto a pazienti con FTD (U=20; p=0,047) e con SD (U=7,5; p=0,051); invece, non sono state riscontrate differenze significative con LBD (U=37,5; p=n.s.).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da FTD (U=85,5; p=0,014) e da SD (U=32; p=0,021).



	<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>N</i>	37	0,2973	0,66101	0,10867	0,0769 0,5177	0	3
<i>AD</i>	61	0,8852	1,71365	0,21941	0,4464 1,3241	0	6
<i>ACP</i>	5	0	0	0	0 0	0	0
<i>FTD</i>	17	1,9412	2,04544	0,49609	0,8895 2,9928	0	5
<i>SD</i>	7	4	4,69042	1,77281	-0,3379 8,3379	0	9
<i>LBD</i>	17	0,6471	2,20627	0,5351	-0,4873 1,7814	0	9
<i>Total</i>	144	0,9514	2,00115	0,16676	0,6218 1,281	0	9

6.1.1.2.17. Errori di disorientamento

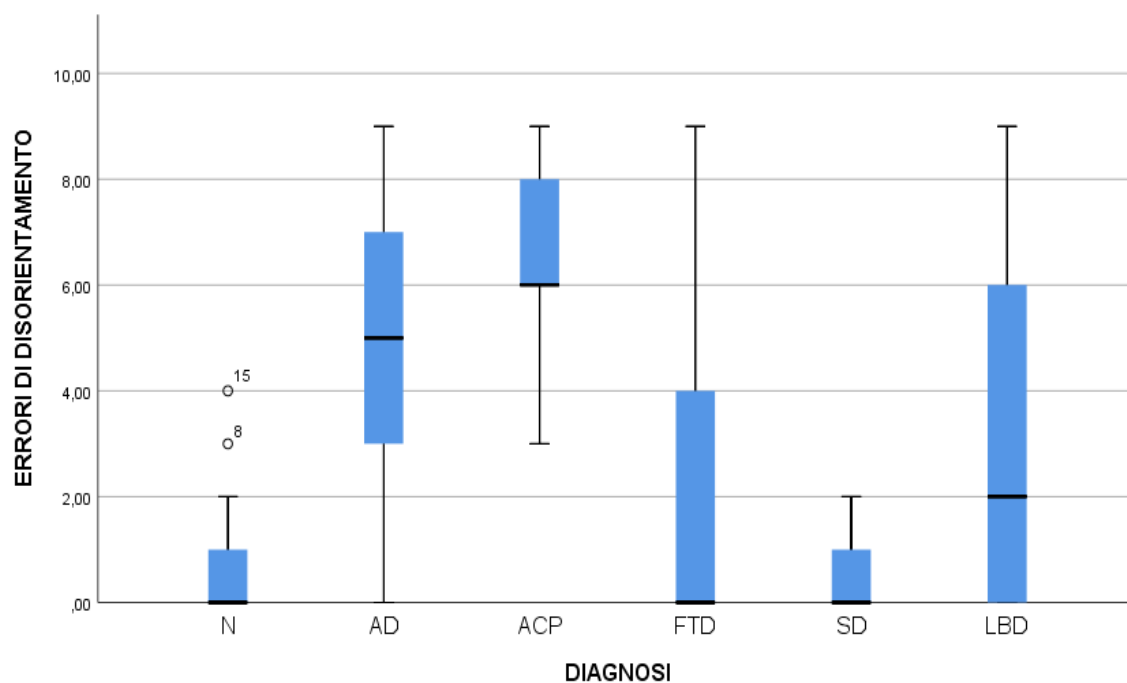
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa, ad eccezione dei soggetti affetti da FTD ($U=37,5$; $p=n.s$) e da SD ($U=5$; $p=n.s$); in particolare hanno punteggi inferiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=94,5$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=52$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=50$; $p=0,002$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi peggiori rispetto ai soggetti con FTD ($U=619$; $p=0,005$) e con SD ($U=217$; $p=0,002$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA ($U=179$; $p=n.s$) e da LBD ($U=277,5$; $p=n.s$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi peggiori rispetto a pazienti con FTD ($U=82$; $p=0,021$) e con SD ($U=37,5$; $p=0,004$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con LBD ($U=38$; $p=n.s$).

Per quanto concerne i soggetti affetti da LBD, non sono state riscontrate differenze significative con FTD ($U=118$; $p=n.s$) e con SD ($U=39,5$; $p=n.s$).



	<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>N</i>	37	0,5946	1,01268	0,16648	0,2569	0,9322	0	4
<i>AD</i>	61	4,8033	3,1242	0,40001	4,0031	5,6034	0	9
<i>ACP</i>	5	6,4	2,30217	1,02956	3,5415	9,2585	3	9
<i>FTD</i>	17	2,1765	3,37704	0,81905	0,4402	3,9128	0	9
<i>SD</i>	7	0,5714	0,7868	0,29738	-0,1562	1,2991	0	2
<i>LBD</i>	17	3,1765	3,26411	0,79166	1,4982	4,8547	0	9
<i>Total</i>	144	3,0694	3,26381	0,27198	2,5318	3,6071	0	9

6.1.1.2.18. C1-comportamento disinibito

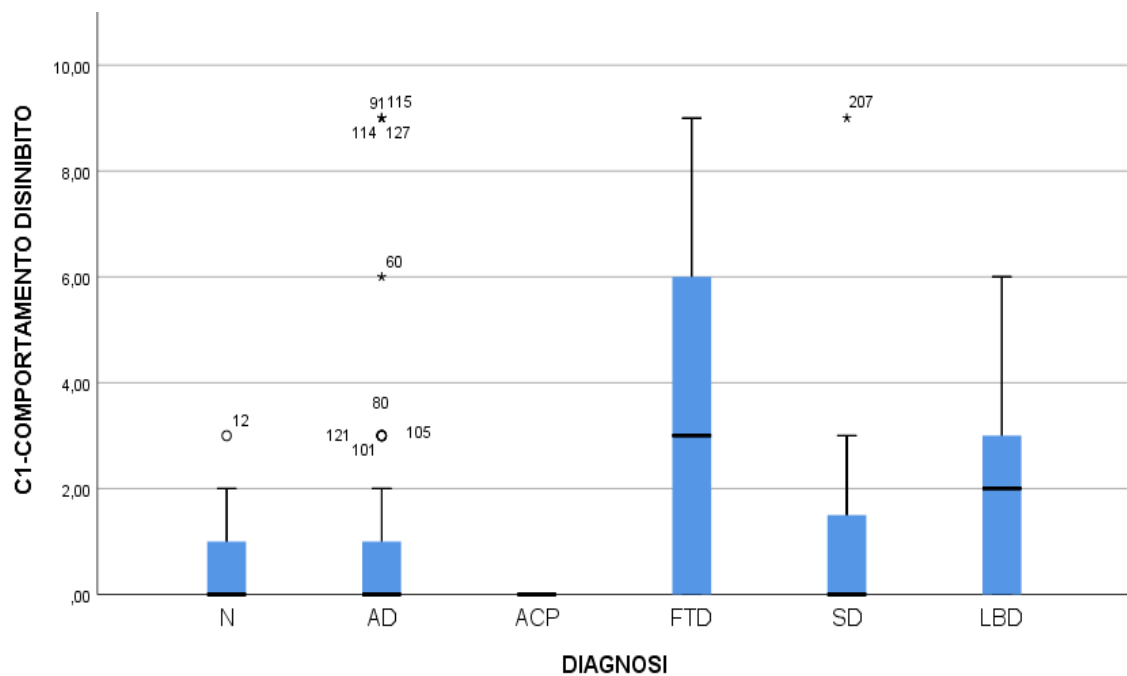
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori solo rispetto a due gruppi di soggetti affetti da demenza degenerativa, ad eccezione dei soggetti affetti da AD ($U=1064$; $p=n.s.$), da PCA ($U=67,5$; $p=n.s.$) e da SD ($U=118$; $p=n.s.$); in particolare hanno punteggi inferiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- FTD ($U=166$; $p = 0,001$)
- LBD ($U=155$; $p=0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con FTD ($U=324$; $p=0,005$) e con LBD ($U=326$; $p=0,007$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA ($U=110$; $p=n.s.$) e da SD ($U=204,5$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi migliori rispetto a pazienti con FTD ($U=17,5$; $p=0,032$) e con LBD ($U=15$; $p=0,021$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con SD ($U=12,5$; $p=n.s.$).

Per quanto concerne i soggetti affetti da LBD, non sono state riscontrate differenze significative con FTD ($U=124,5$; $p=n.s.$) e con SD ($U=43,5$; $p=n.s.$).



	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	Minimum	Maximum
N	37	0,3784	0,72078	0,1185	0,1381 0,6187	0	3
AD	61	1,1148	2,409	0,30844	0,4978 1,7317	0	9
ACP	5	0	0	0	0 0	0	0
FTD	17	3,1765	3,14713	0,76329	1,5584 4,7946	0	9
SD	7	1,7143	3,40168	1,28571	-1,4317 4,8603	0	9
LBD	17	2,3529	2,37016	0,57485	1,1343 3,5716	0	6
Total	144	1,3056	2,37492	0,19791	0,9143 1,6968	0	9

6.1.1.2.19. C2-comportamento cautelativo

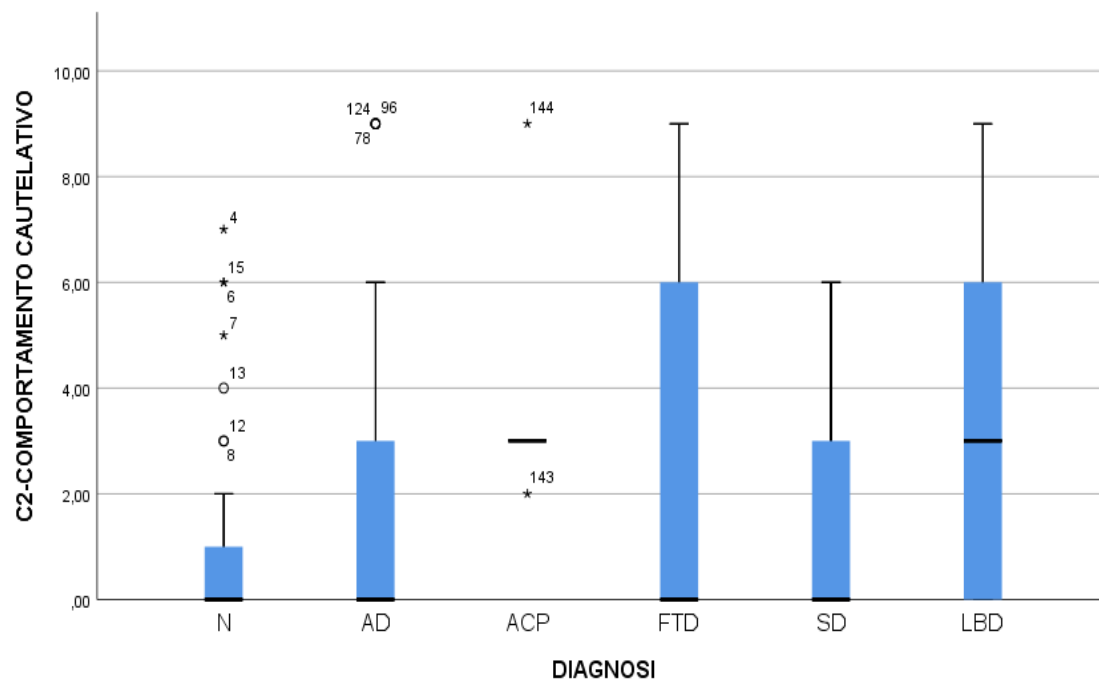
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori solo rispetto a due gruppi di soggetti affetti da demenza degenerativa, ad eccezione dei soggetti affetti da AD ($U=951$; $p=n.s$), da FTD ($U=245$; $p=n.s$) e da SD ($U=126,5$; $p=n.s$); in particolare hanno punteggi inferiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- PCA ($U=25,5$; $p=0,003$)
- LBD ($U=183$; $p=0,006$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con PCA ($U=69,5$; $p=0,031$) e con LBD ($U=364$; $p=0,045$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U=466,5$; $p=n.s$) e da SD ($U=192,5$; $p=n.s$).

Per quanto concerne i soggetti affetti da PCA, non sono state riscontrate differenze significative con FTD ($U=29,5$; $p=n.s$), SD ($U=8$; $p=n.s$) e con LBD ($U=39,5$; $p=n.s$).

Per quanto concerne i soggetti affetti da LBD, non sono state riscontrate differenze significative con FTD ($U=121$; $p=n.s$) e con SD ($U=41$; $p=n.s$).



	<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>N</i>	37	1,0811	2,00525	0,32966	0,4125	1,7497	0	7
<i>AD</i>	61	1,8525	2,65101	0,33943	1,1735	2,5314	0	9
<i>ACP</i>	5	4	2,82843	1,26491	0,488	7,512	2	9
<i>FTD</i>	17	2,5294	3,06426	0,74319	0,9539	4,1049	0	9
<i>SD</i>	7	1,7143	2,9277	1,10657	-0,9934	4,422	0	6
<i>LBD</i>	17	3,5294	3,35629	0,81402	1,8038	5,2551	0	9
<i>Total</i>	144	2	2,74563	0,2288	1,5477	2,4523	0	9

6.1.1.2.20. Errori visuo-spaziali

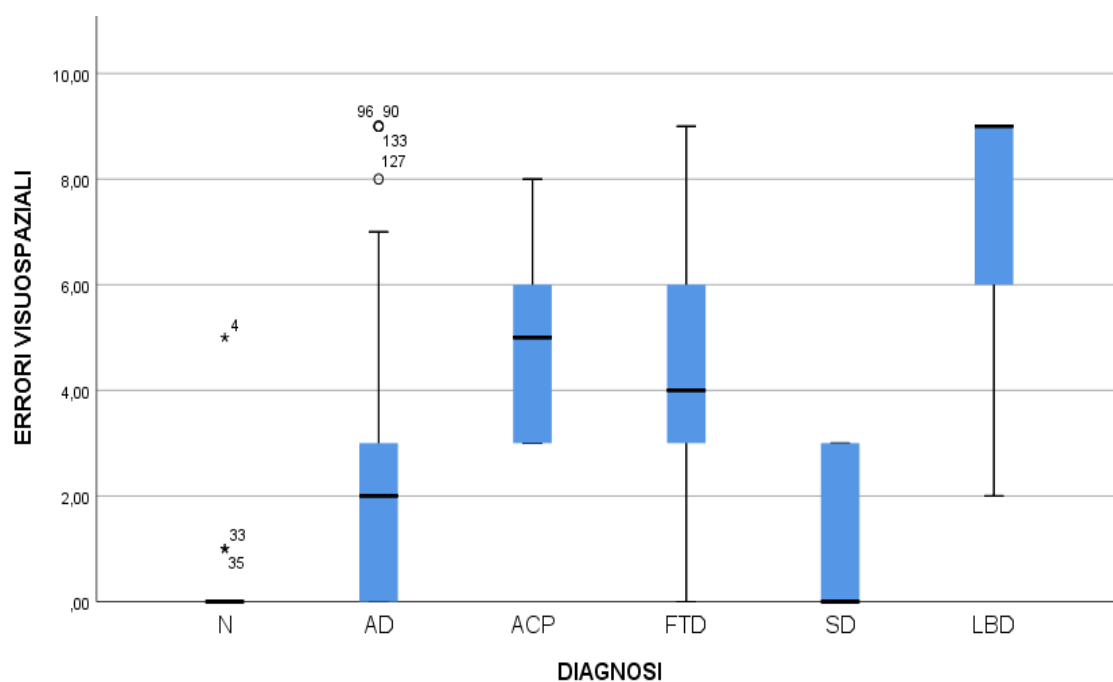
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi inferiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=491$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=2,5$; $p < 0,001$)
- FTD ($U=49$; $p < 0,001$)
- SD ($U=83$; $p=0,012$)
- LBD ($U=1,5$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con PCA ($U=65,5$; $p=0,03$), FTD ($U=303$; $p=0,008$) e con LBD ($U=84$; $p < 0,001$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da SD ($U=164,5$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi peggiori rispetto a pazienti con SD ($U=3$; $p=0,013$) e migliori rispetto a pazienti con LBD ($U=12$; $p=0,009$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U=38,5$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi peggiori rispetto ai pazienti affetti da FTD ($U=55,5$; $p=0,001$) e da SD ($U=3$; $p < 0,001$).



	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	Minimum	Maximum
N	37	0,1892	0,84452	0,13884	-0,0924 0,4708	0	5
AD	61	2,459	2,65565	0,34002	1,7789 3,1392	0	9
ACP	5	5	2,12132	0,94868	2,366 7,634	3	8
FTD	17	4,4706	2,93934	0,71289	2,9593 5,9819	0	9
SD	7	1,2857	1,60357	0,60609	-0,1973 2,7688	0	3
LBD	17	7,8235	2,06867	0,50173	6,7599 8,8871	2	9
Total	144	2,7778	3,20062	0,26672	2,2506 3,305	0	9

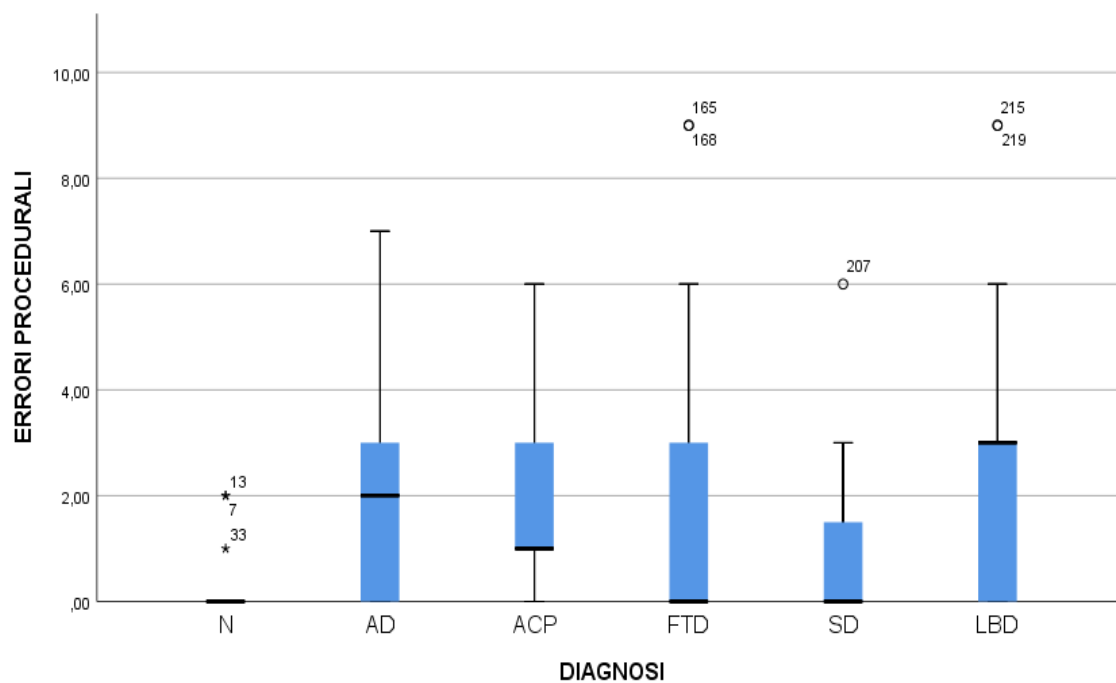
6.1.1.2.21. Errori procedurali

I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa, ad eccezione dei soggetti affetti da SD ($U=100$; $p=n.s$); in particolare hanno punteggi inferiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=539$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=25$; $p < 0,001$)
- FTD ($U=201$; $p=0,002$)
- LBD ($U=122$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, non sono state riscontrate differenze significative tra i vari gruppi:

- AD vs PCA ($U=131,5$; $p=n.s.$)
- AD vs FTD ($U=495,5$; $p=n.s.$)
- AD vs SD ($U=169,5$; $p=n.s.$)
- AD vs LBD ($U=421,5$; $p=n.s.$)
- PCA vs FTD ($U=34$; $p=n.s.$)
- PCA vs SD ($U=10,5$; $p=n.s.$)
- PCA vs LBD ($U=40$; $p=n.s.$)
- FTD vs LBD ($U=119$; $p=n.s.$)
- SD vs LBD ($U=40$; $p=n.s.$)



	<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>N</i>	37	0,1351	0,48087	0,07905	-0,0252	0,2955	0	2
<i>AD</i>	61	1,7377	1,8965	0,24282	1,252	2,2234	0	7
<i>ACP</i>	5	2,2	2,38747	1,06771	-0,7644	5,1644	0	6
<i>FTD</i>	17	2,2353	3,26974	0,79303	0,5542	3,9164	0	9
<i>SD</i>	7	1,2857	2,36039	0,89214	-0,8973	3,4687	0	6
<i>LBD</i>	17	2,8235	2,96301	0,71863	1,3001	4,347	0	9
<i>Total</i>	144	1,5069	2,22194	0,18516	1,1409	1,873	0	9

	<i>Riconosciment o di segnali stradali</i>		<i>Denominazion e di segnali stradali</i>		<i>Riconosciment o ecologico di segnali stradali</i>		<i>Denominazion e ecologica di segnali stradali</i>	
	U	p	U	p	U	p	U	p
N vs AD	94,5	< 0,001	32,5	< 0,001	123,5	< 0,001	92,5	< 0,001
N vs PCA	52	0,002	16	< 0,001	34,5	< 0,001	32	< 0,001
N vs FTD	37,5	< 0,001	50,5	< 0,001	129	< 0,001	127,5	< 0,001
N vs SD	5	< 0,001	2	< 0,001	17	< 0,001	9,5	< 0,001
N vs LBD	50	< 0,001	8,5	< 0,001	26	< 0,001	15	< 0,001
AD vs PCA	179	0,944	171,5	0,805	155,5	0,534	138	0,301
AD vs FTD	619	0,12	674,5	0,308	743	0,721	686	0,364
AD vs SD	217	< 0,001	173,5	< 0,001	314,5	0,005	215	< 0,001
AD vs LBD	277,5	0,32	296,5	0,494	298	0,511	308,5	0,627
PCA vs FTD	82	0,371	97,5	0,771	95	0,698	89	0,534
PCA vs SD	37,5	0,043	25	0,008	50,5	0,221	37	0,052
PCA vs LBD	38	0,55	35,5	0,426	43,5	0,874	35,5	0,427
FTD vs LBD	118	0,041	141,5	0,156	180,5	0,701	179,5	0,681
SD vs LBD	39,5	< 0,001	27	< 0,001	96	0,15	64,5	0,011

	<i>Matching</i>		<i>Semantic</i>		<i>Fantasy</i>		<i>Non-related</i>	
	U	p	U	p	U	p	U	p
<i>N vs AD</i>	315,5	< 0,001	429	< 0,001	963	< 0,001	913	< 0,001
<i>N vs PCA</i>	7,5	< 0,001	12	< 0,001	82	0,001	165	0,078
<i>N vs FTD</i>	212	< 0,001	223	< 0,001	667	0,056	662	0,004
<i>N vs SD</i>	26	< 0,001	76,5	< 0,001	148	< 0,001	113	< 0,001
<i>N vs LBD</i>	28,5	< 0,001	45	< 0,001	152	< 0,001	249,5	< 0,001
<i>AD vs PCA</i>	152,5	0,485	144	0,363	150	0,405	148	0,342
<i>AD vs FTD</i>	779,5	0,996	674	0,3	695	0,347	653	0,132
<i>AD vs SD</i>	203	< 0,001	333	0,004	275,5	< 0,001	260,5	< 0,001
<i>AD vs LBD</i>	303	0,562	293	0,451	265	0,187	302,5	0,492
<i>PCA vs FTD</i>	85,5	0,445	102,5	0,921	74	0,164	100	0,776
<i>PCA vs SD</i>	28	0,012	52	0,197	39	0,045	27,5	0,009
<i>PCA vs LBD</i>	40,5	0,685	42	0,774	41,5	0,716	40	0,564
<i>FTD vs LBD</i>	176	0,611	190	0,893	134	0,069	178	0,541
<i>SD vs LBD</i>	49,5	0,001	91	0,071	82	0,031	46	0,001

	<i>Percorso</i>		<i>Multe</i>		<i>Incidenti stradali totali</i>		<i>Incidenti stradali con colpa</i>	
	U	p	U	p	U	p	U	p
<i>N vs AD</i>	473,5	< 0,001	829,5	0,011	659,5	< 0,001	602,5	< 0,001
<i>N vs PCA</i>	37,5	0,001	68,5	0,312	27,5	0,001	23	< 0,001
<i>N vs FTD</i>	580	0,049	219,5	0,101	144	< 0,001	127,5	< 0,001
<i>N vs SD</i>	364,5	0,03	65,5	0,255	67,5	0,155	80	0,34
<i>N vs LBD</i>	77,5	< 0,001	231,5	0,088	30,5	< 0,001	24,5	< 0,001
<i>AD vs PCA</i>	113,5	0,101	145	0,816	109,5	0,27	104	0,212
<i>AD vs FTD</i>	373	< 0,001	479,5	0,891	461	0,462	448,5	0,369
<i>AD vs SD</i>	343	0,023	144,5	0,804	135,5	0,66	116	0,341
<i>AD vs LBD</i>	259	0,185	495	0,722	237	< 0,001	211,5	< 0,001
<i>PCA vs FTD</i>	32	0,005	38,5	0,868	35	0,542	34,5	0,516
<i>PCA vs SD</i>	30,5	0,027	12	0,881	7,5	0,275	6	0,146
<i>PCA vs LBD</i>	40	0,659	39	0,736	30,5	0,34	30,5	0,34
<i>FTD vs LBD</i>	61	< 0,001	128	0,72	77,5	0,019	74	0,014
<i>SD vs LBD</i>	63,5	0,013	39	0,736	19	0,063	17	0,043

	<i>Osservazioni</i>		<i>Km medi</i>		<i>Questionario guida</i>		<i>Errori semantici</i>	
	U	p	U	p	U	p	U	p
<i>N vs AD</i>	163	< 0,001	635,5	< 0,001	231	< 0,001	1029,5	0,336
<i>N vs PCA</i>	7	0,001	38	0,034	4,5	< 0,001	72,5	0,256
<i>N vs FTD</i>	11	< 0,001	116	< 0,001	33,5	< 0,001	183,5	0,003
<i>N vs SD</i>	22,5	0,006	79	0,104	61,5	0,025	72,5	0,019
<i>N vs LBD</i>	3	< 0,001	28	< 0,001	10,5	< 0,001	290	0,5
<i>AD vs PCA</i>	127,5	0,579	132,5	0,664	95,5	0,166	112,5	0,197
<i>AD vs FTD</i>	258	0,002	353	0,024	417	0,218	370	0,03
<i>AD vs SD</i>	128	0,588	201,5	0,861	171,5	0,396	130,5	0,037
<i>AD vs LBD</i>	184,5	< 0,001	192	< 0,001	246,5	0,001	447	0,241
<i>PCA vs FTD</i>	23,5	0,134	31,5	0,277	33,5	0,48	20	0,047
<i>PCA vs SD</i>	8,5	0,402	16,5	0,87	7,5	0,104	7,5	0,051
<i>PCA vs LBD</i>	16,5	0,04	17,5	0,023	31,5	0,388	37,5	0,432
<i>FTD vs LBD</i>	121,5	0,423	122,5	0,221	101,5	0,138	85,5	0,014
<i>SD vs LBD</i>	18	0,054	27	0,018	27,5	0,042	32	0,021

	<i>Errori di disorientamento</i>		<i>C1 comportamento disinibito</i>		<i>C2 comportamento cautelativo</i>		<i>Errori visuo-spaziali</i>		<i>Errori procedurali</i>	
	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p
N vs AD	309	< 0,001	1064	0,548	951	0,143	491	< 0,001	539	< 0,001
N vs PCA	1,5	< 0,001	67,5	0,192	25,5	0,003	2,5	< 0,001	25	< 0,001
N vs FTD	264,5	0,274	166	0,001	245	0,135	49	< 0,001	201	0,002
N vs SD	121,5	0,76	118	0,637	126,5	0,907	83	0,012	100	0,086
N vs LBD	167,5	0,002	155	0,001	183	0,006	1,5	< 0,001	122	< 0,001
AD vs PCA	108,5	0,281	110	0,18	69,5	0,031	65,5	0,03	131,5	0,594
AD vs FTD	291,5	0,005	324	0,005	466,5	0,492	303	0,008	495,5	0,768
AD vs SD	60	0,002	204,5	0,818	192,5	0,64	164,5	0,303	169,5	0,346
AD vs LBD	372	0,073	326	0,007	364	0,045	84	< 0,001	421,5	0,219
PCA vs FTD	14,5	0,021	17,5	0,032	29,5	0,287	38,5	0,749	34	0,475
PCA vs SD	0	0,004	12,5	0,212	8	0,106	3	0,013	10,5	0,222
PCA vs LBD	18,5	0,056	15	0,021	39,5	0,809	12	0,009	40	0,84
FTD vs LBD	112,5	0,244	124,5	0,475	121	0,394	55,5	0,001	119	0,35
SD vs LBD	33	0,08	43,5	0,282	41	0,214	3	< 0,001	40	0,189

6.1.2. Analisi degli errori

6.1.2.1. Kruskal-Wallis

Kruskal-Wallis rank-sum tests hanno rivelato un effetto di gruppo in tutti i tipi di errori che abbiamo analizzato nelle seguenti attività di riconoscimento:

- Riconoscimento segnali S ($\chi^2=82,065$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Riconoscimento segnali M ($\chi^2=110,196$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Riconoscimento segnali R ($\chi^2=79,738$; $df=5$; $p < 0,001$)

- Denominazione segnali S ($\chi^2=106,928$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Denominazione segnali M ($\chi^2=114,139$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Denominazione segnali R ($\chi^2=101,08$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Riconoscimento ecologico segnali S ($\chi^2=77,956$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Riconoscimento ecologico segnali M ($\chi^2=91,904$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Riconoscimento ecologico segnali R ($\chi^2=76,149$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Denominazione ecologica segnali S ($\chi^2=98,563$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Denominazione ecologica segnali M ($\chi^2=109,66$; $df=5$; $p < 0,001$)
- Denominazione ecologica segnali R ($\chi^2=92,59$; $df=5$; $p < 0,001$)

	χ^2	<i>df</i>	<i>p</i>
<i>Riconoscimento segnali S</i>	82,065	5	< 0,001
<i>Riconoscimento segnali M</i>	110,196	5	< 0.001
<i>Riconoscimento segnali R</i>	79,738	5	< 0.001
<i>Denominazione segnali S</i>	106,928	5	< 0.001
<i>Denominazione segnali M</i>	114,139	5	< 0.001
<i>Denominazione segnali R</i>	101,08	5	< 0.001
<i>Riconoscimento ecologico segnali S</i>	77,956	5	< 0.001
<i>Riconoscimento ecologico segnali M</i>	91,904	5	< 0.001
<i>Riconoscimento ecologico segnali R</i>	76,149	5	< 0.001
<i>Denominazione ecologica segnali S</i>	98,563	5	< 0.001
<i>Denominazione ecologica segnali M</i>	109,66	5	< 0.001
<i>Denominazione ecologica segnali R</i>	92,59	5	< 0.001

6.1.2.2. Mann-Whitney-Wilcoxon tests

Confronti a coppie tra gruppi mediante test di Mann-Whitney-Wilcoxon sui tipi di errori hanno prodotto i seguenti risultati:

6.1.1.2.1. Riconoscimento segnali S

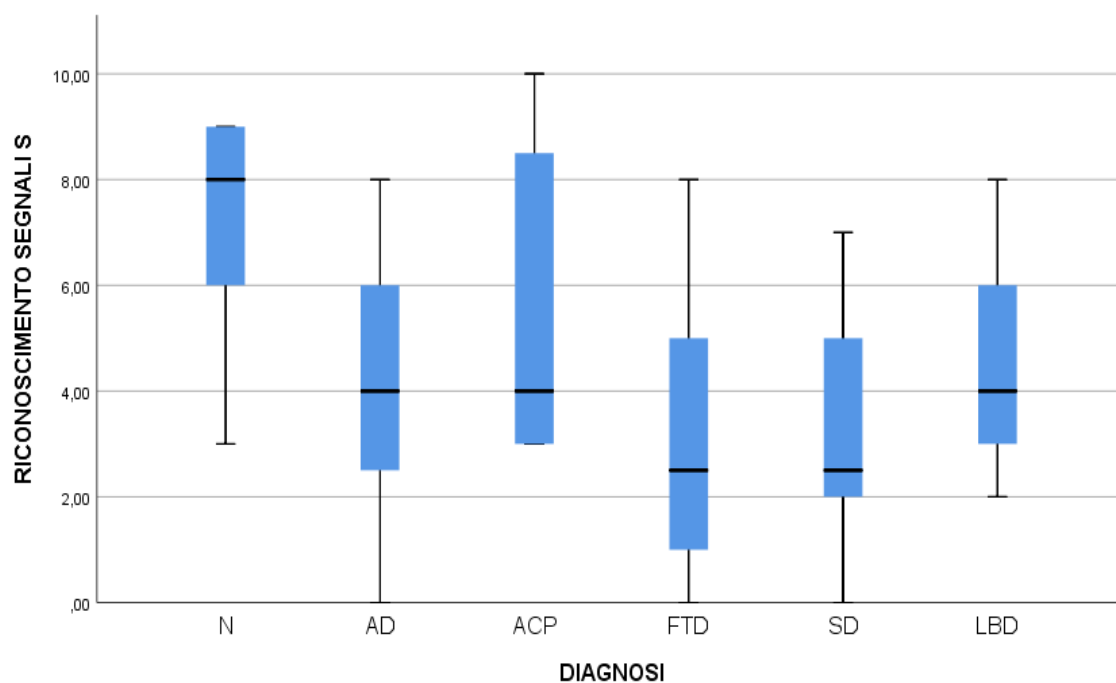
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa, ad eccezione dei soggetti affetti da PCA ($U=133$; $p=n.s.$); in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U= 269,5$; $p < 0,001$)
- FTD ($U=116,5$; $p < 0,001$)
- SD ($U=51$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=95$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con FTD ($U=570,5$; $p=0,042$) e con SD ($U=383$; $p=0,024$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA ($U=132$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=302$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi migliori rispetto a pazienti con FTD ($U=53,5$; $p=0,044$) e con SD ($U=35,5$; $p=0,032$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da LBD ($U=34$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da SD ($U=81$; $p=0,032$); invece, non esistono differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U=123,5$; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	7,4444	1,51305	0,2059	7,0315	7,8574	3	9
<i>AD</i>	52	4,1154	1,94688	0,26998	3,5734	4,6574	0	8
<i>ACP</i>	7	5,7143	3,14718	1,18952	2,8036	8,6249	3	10
<i>FTD</i>	30	3,1	2,38313	0,4351	2,2101	3,9899	0	8
<i>SD</i>	22	2,9545	1,939	0,4134	2,0948	3,8143	0	7
<i>LBD</i>	13	4,5385	2,06621	0,57306	3,2899	5,7871	2	8
<i>Total</i>	178	4,9045	2,64402	0,19818	4,5134	5,2956	0	10

6.1.1.2.2. Riconoscimento segnali M

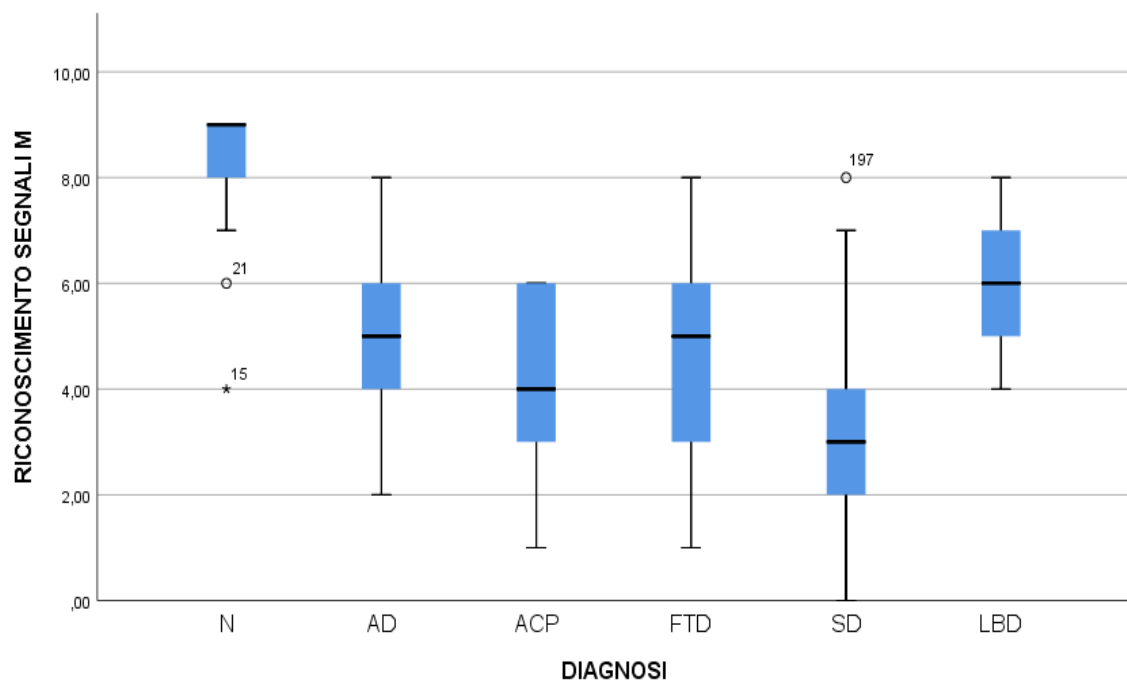
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- 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 ($U=59$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con SD ($U=245$; $p < 0,001$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA ($U=136,5$; $p=n.s.$), FTD ($U=644$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=246$; $p=n.s.$).

Per quanto concerne i soggetti affetti da PCA, non sono state riscontrate differenze significative con FTD ($U=97$; $p=n.s.$), SD ($U=51$; $p=n.s.$) e con LBD ($U=23$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da FTD ($U=112,5$; $p=0,027$) e da SD ($U=31,5$; $p < 0,001$).



	<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>N</i>	54	8,3704	0,89646	0,12199	8,1257	8,6151	4	9
<i>AD</i>	52	5,0962	1,67167	0,23182	4,6308	5,5616	2	8
<i>ACP</i>	7	4,1429	2,0354	0,76931	2,2604	6,0253	1	6
<i>FTD</i>	30	4,4667	1,94286	0,35472	3,7412	5,1921	1	8
<i>SD</i>	22	3,0455	2,05814	0,4388	2,1329	3,958	0	8
<i>LBD</i>	13	6	1,47196	0,40825	5,1105	6,8895	4	8
<i>Total</i>	178	5,7584	2,44327	0,18313	5,397	6,1198	0	9

6.1.1.2.3. Riconoscimento segnali R

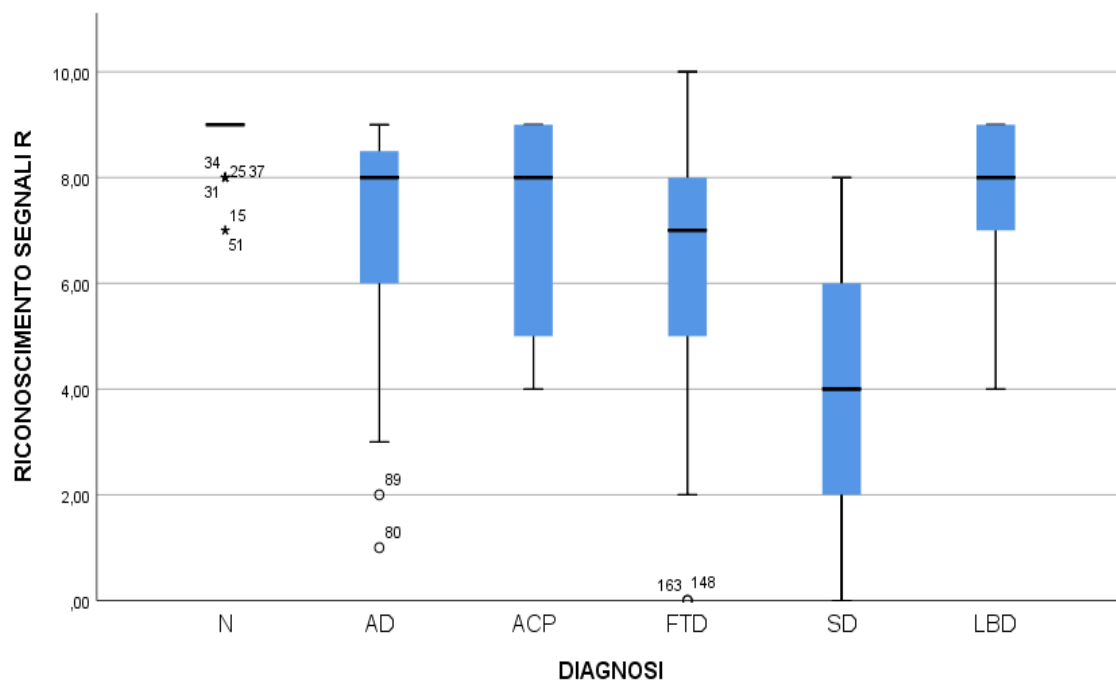
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- 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; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con SD (U=154; $p < 0,001$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA (U=177,5; $p=n.s.$), FTD (U=656,5; $p=n.s.$) e da LBD (U=307; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi migliori rispetto a pazienti con SD (U=28,5; $p=0,013$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD (U=93,5; $p=n.s.$) e da LBD (U=44; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da SD (U=27; $p < 0,001$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD (U=148,5; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	8,7963	0,49065	0,06677	8,6624	8,9302	7	9
<i>AD</i>	52	7,0962	1,89177	0,26234	6,5695	7,6228	1	9
<i>ACP</i>	7	7	2,23607	0,84515	4,932	9,068	4	9
<i>FTD</i>	30	6,4	2,52709	0,46138	5,4564	7,3436	0	10
<i>SD</i>	22	3,8636	2,31549	0,49366	2,837	4,8903	0	8
<i>LBD</i>	13	7,4615	1,56074	0,43287	6,5184	8,4047	4	9
<i>Total</i>	178	7,118	2,32224	0,17406	6,7745	7,4615	0	10

6.1.1.2.4. Denominazione segnali S

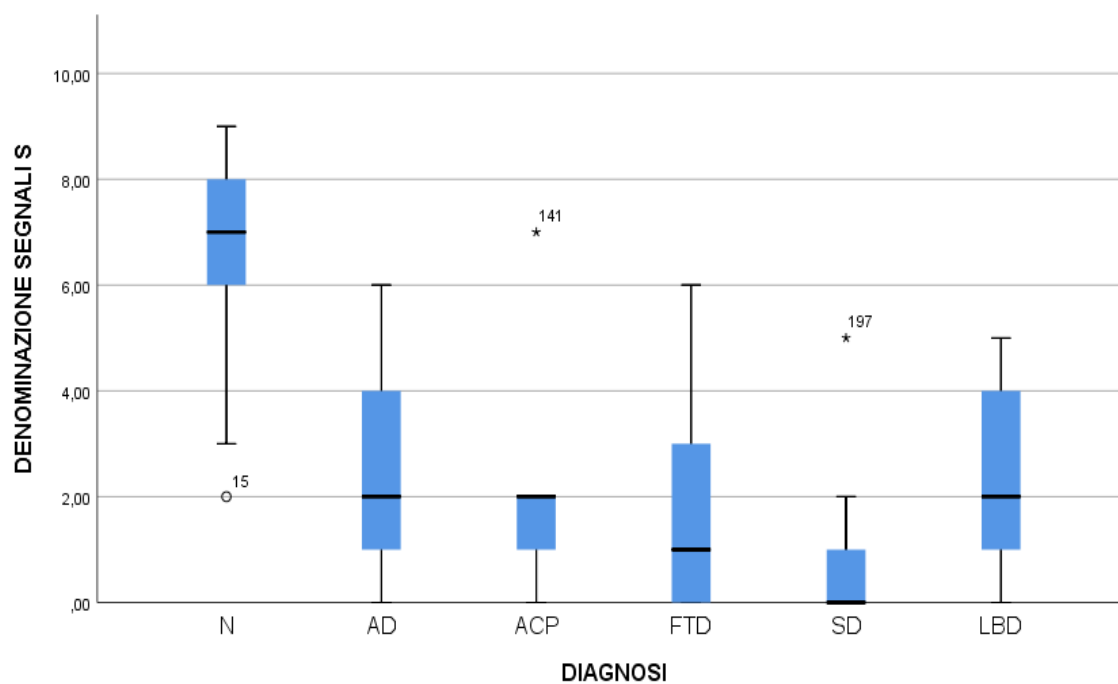
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=158$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=29,5$; $p < 0,001$)
- FTD ($U=64$; $p < 0,001$)
- SD ($U=9,5$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=31$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con FTD ($U=579$; $p=0,05$) e con SD ($U=211,5$; $p < 0,001$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA ($U=149,5$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=330$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi migliori rispetto a pazienti con SD ($U=32$; $p=0,013$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U=95$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=38$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da SD ($U=44$; $p < 0,001$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U=149$; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	6,7407	1,66184	0,22615	6,2871	7,1943	2	9
<i>AD</i>	52	2,5962	1,87093	0,25945	2,0753	3,117	0	6
<i>ACP</i>	7	2,1429	2,26779	0,85714	0,0455	4,2402	0	7
<i>FTD</i>	30	1,8	1,86437	0,34039	1,1038	2,4962	0	6
<i>SD</i>	22	0,6364	1,17698	0,25093	0,1145	1,1582	0	5
<i>LBD</i>	13	2,4615	1,71345	0,47522	1,4261	3,497	0	5
<i>Total</i>	178	3,4494	2,83645	0,2126	3,0299	3,869	0	9

6.1.1.2.5. Denominazione segnali M

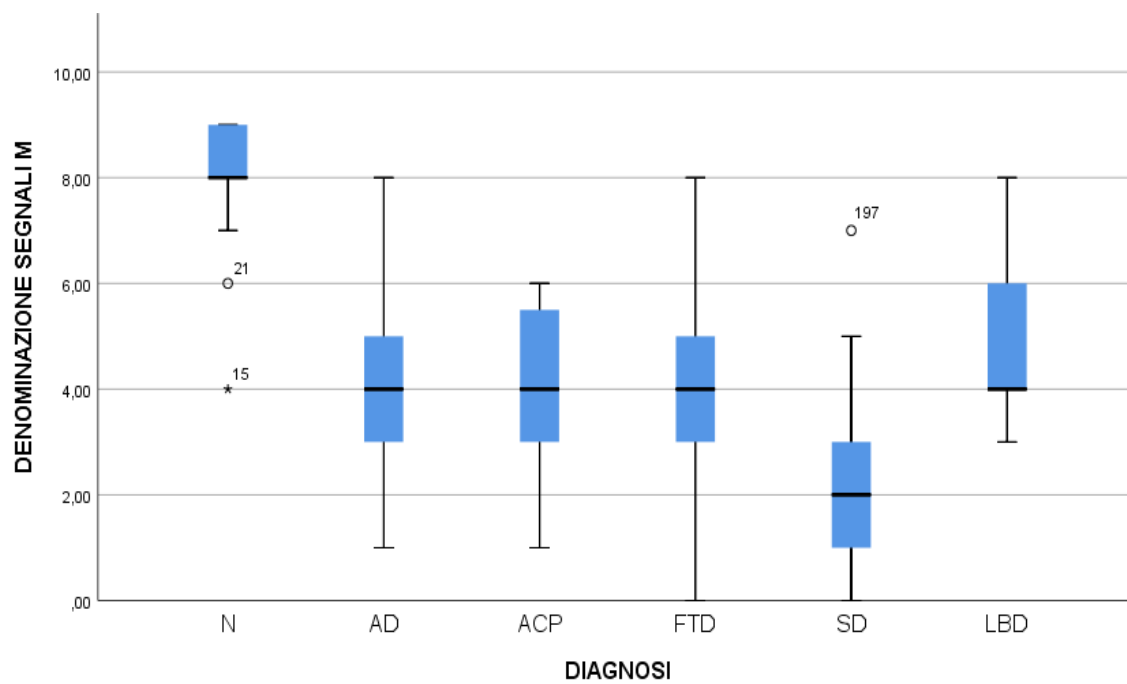
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=73,5$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=5$; $p < 0,001$)
- FTD ($U=44,5$; $p < 0,001$)
- SD ($U=8$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=43,5$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con SD ($U=235$; $p < 0,001$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA ($U=180$; $p=n.s.$), FTD ($U=721$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=242$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi migliori rispetto a pazienti con SD ($U=34,5$; $p=0,027$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U=93,5$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=34,5$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da SD ($U=29,5$; $p < 0,001$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U=130,5$; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	8	0,8902	0,12114	7,757	8,243	4	9
<i>AD</i>	52	4,0385	1,80372	0,25013	3,5363	4,5406	1	8
<i>ACP</i>	7	4	1,91485	0,72375	2,2291	5,7709	1	6
<i>FTD</i>	30	3,7667	1,88795	0,34469	3,0617	4,4716	0	8
<i>SD</i>	22	2,0455	1,75871	0,37496	1,2657	2,8252	0	7
<i>LBD</i>	13	5	1,63299	0,45291	4,0132	5,9868	3	8
<i>Total</i>	178	5,0169	2,61347	0,19589	4,6303	5,4034	0	9

6.1.1.2.6. Denominazione segnali R

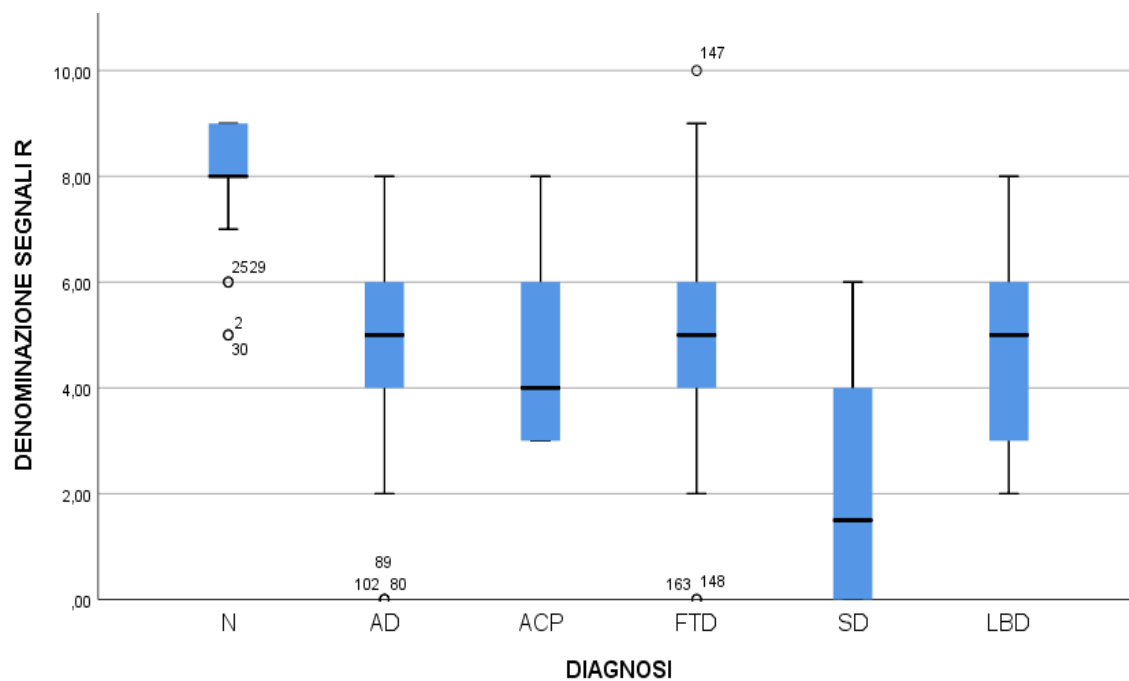
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=173$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=30$; $p < 0,001$)
- FTD ($U=160$; $p < 0,001$)
- SD ($U=5$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=52$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con SD ($U=187$; $p < 0,001$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA ($U=165,5$; $p=n.s.$), FTD ($U=751$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=331$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi migliori rispetto a pazienti con SD ($U=28,5$; $p=0,011$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U=96$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=41,5$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da SD ($U=42,5$; $p < 0,001$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U=187,5$; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	8	1,00939	0,13736	7,7245	8,2755	5	9
<i>AD</i>	52	4,8462	1,99396	0,27651	4,291	5,4013	0	8
<i>ACP</i>	7	4,7143	1,97605	0,74688	2,8867	6,5418	3	8
<i>FTD</i>	30	4,8333	2,29066	0,41822	3,978	5,6887	0	10
<i>SD</i>	22	1,9091	2,091	0,4458	0,982	2,8362	0	6
<i>LBD</i>	13	5	1,87083	0,51887	3,8695	6,1305	2	8
<i>Total</i>	178	5,4438	2,63606	0,19758	5,0539	5,8337	0	10

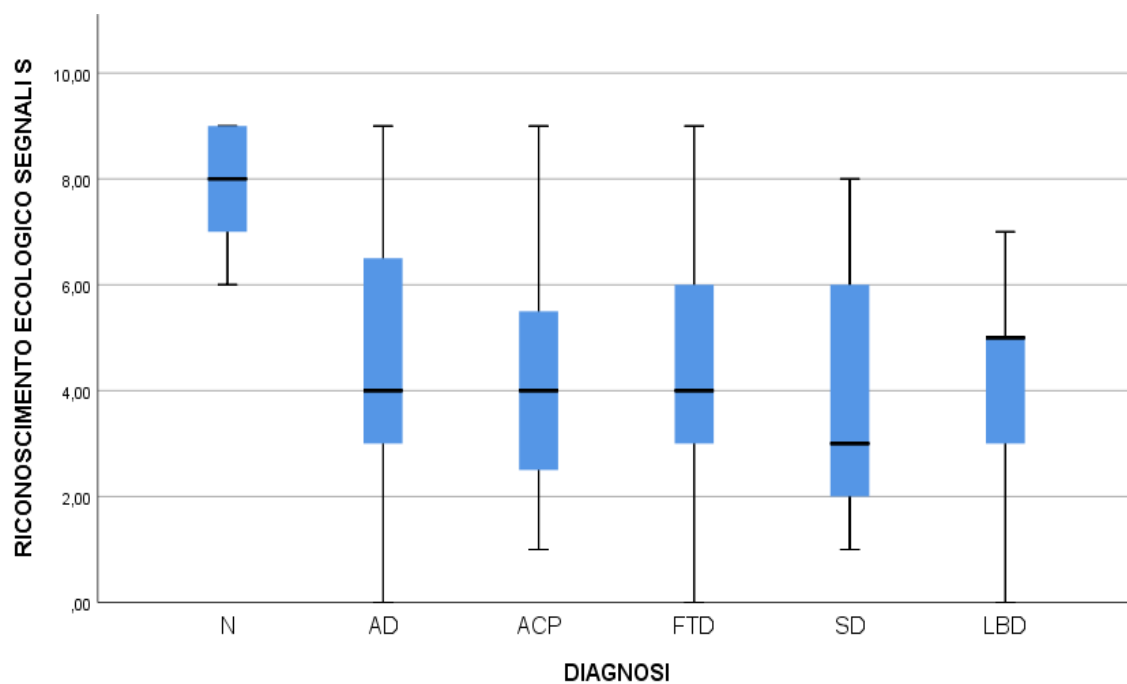
6.1.1.2.7. Riconoscimento ecologico segnali S

I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- 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 ($U = 29,5$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, non sono state riscontrate differenze significative tra i vari gruppi:

- AD vs PCA ($U = 162$; $p = \text{n.s.}$)
- AD vs FTD ($U = 751$; $p = \text{n.s.}$)
- AD vs SD ($U = 426$; $p = \text{n.s.}$)
- AD vs LBD ($U = 324,5$; $p = \text{n.s.}$)
- PCA vs FTD ($U = 98,5$; $p = \text{n.s.}$)
- PCA vs SD ($U = 64$; $p = \text{n.s.}$)
- PCA vs LBD ($U = 41$; $p = \text{n.s.}$)
- FTD vs LBD ($U = 193$; $p = \text{n.s.}$)
- SD vs LBD ($U = 110$; $p = \text{n.s.}$)



	<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>N</i>	54	7,8704	1,04694	0,14247	7,5846	8,1561	6	9
<i>AD</i>	52	4,5385	2,20926	0,30637	3,9234	5,1535	0	9
<i>ACP</i>	7	4,2857	2,81154	1,06266	1,6855	6,886	1	9
<i>FTD</i>	30	4,4333	2,38795	0,43598	3,5417	5,325	0	9
<i>SD</i>	21	3,7143	2,26148	0,4935	2,6849	4,7437	1	8
<i>LBD</i>	13	4,3077	1,93152	0,53571	3,1405	5,4749	0	7
<i>Total</i>	177	5,4124	2,55273	0,19188	5,0338	5,7911	0	9

6.1.1.2.8. Riconoscimento ecologico segnali M

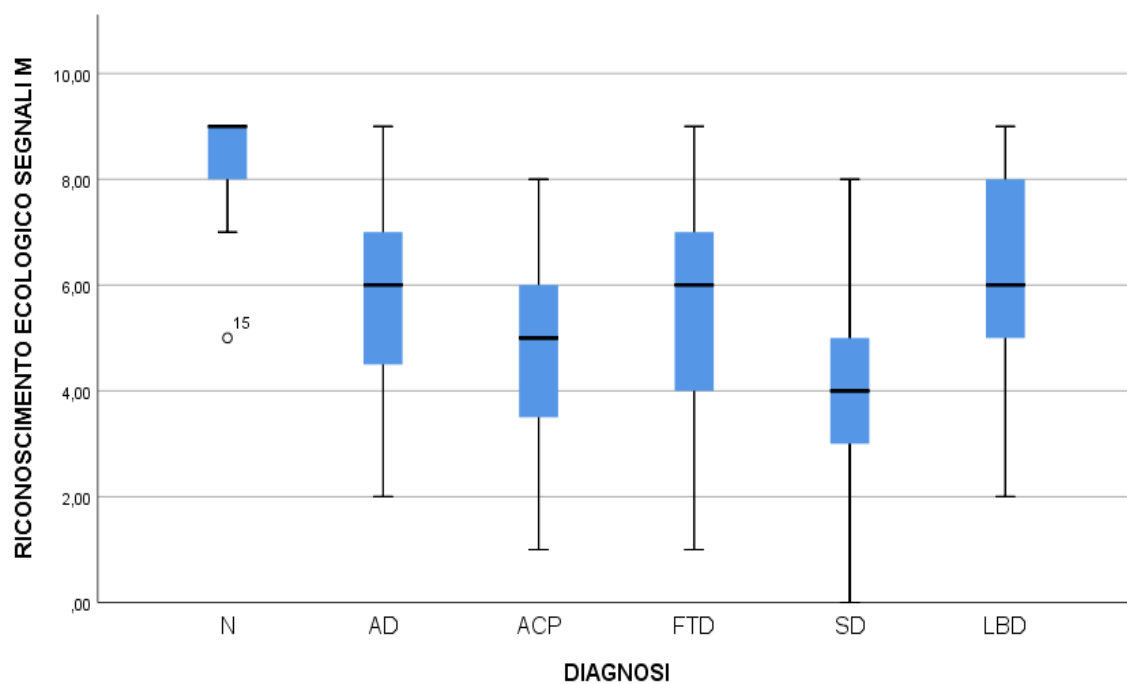
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U = 148$; $p < 0,001$)
- PCA ($U = 14,5$; $p < 0,001$)
- FTD ($U = 159,5$; $p < 0,001$)
- SD ($U = 33$; $p < 0,001$)
- LBD ($U = 81,5$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con SD ($U = 327$; $p = 0,007$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA ($U = 132,5$; $p = n.s.$), FTD ($U = 776$; $p = n.s.$) e da LBD ($U = 302$; $p = n.s.$).

Per quanto concerne i soggetti affetti da PCA, non sono state riscontrate differenze significative con FTD ($U = 79,5$; $p = n.s.$), SD ($U = 63,5$; $p = n.s.$) e con LBD ($U = 31,5$; $p = n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da SD ($U = 82$; $p = 0,051$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U = 176,5$; $p = n.s.$).



	<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>N</i>	54	8,5185	0,79481	0,10816	8,3016	8,7355	5	9
<i>AD</i>	52	5,6923	1,61535	0,22401	5,2426	6,142	2	9
<i>ACP</i>	7	4,7143	2,28869	0,86504	2,5976	6,831	1	8
<i>FTD</i>	30	5,6333	2,09241	0,38202	4,852	6,4147	1	9
<i>SD</i>	21	4,3333	2,05751	0,44898	3,3968	5,2699	0	8
<i>LBD</i>	13	5,9231	2,21591	0,61458	4,584	7,2621	2	9
<i>Total</i>	177	6,3616	2,21931	0,16681	6,0324	6,6908	0	9

6.1.1.2.9. Riconoscimento ecologico segnali R

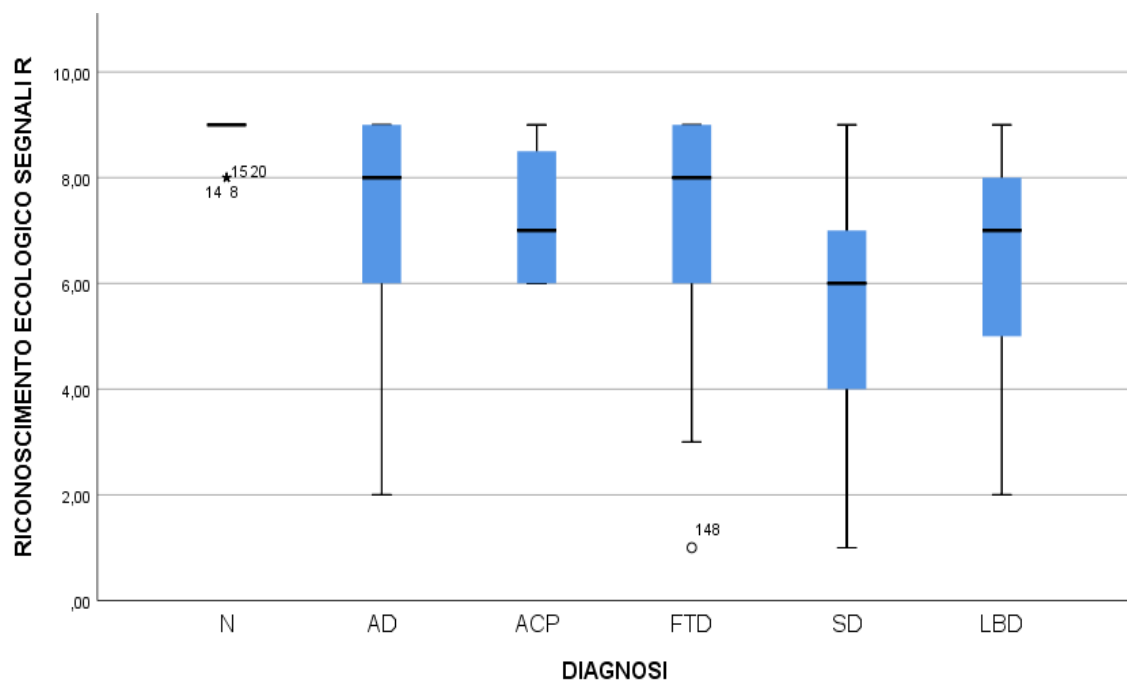
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- 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 ($U=93,5$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con SD ($U=255,5$; $p < 0,001$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA ($U=172,5$; $p=n.s.$), FTD ($U=732,5$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=278,5$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi migliori rispetto a pazienti con LBD ($U=39$; $p=0,038$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U=100$; $p=n.s.$) e da SD ($U=35$; $p=n.s.$).

Per quanto concerne i soggetti affetti da LBD, non sono state riscontrate differenze significative con FTD ($U=173,5$; $p=n.s.$) e con SD ($U=92,5$; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	8,9074	0,29258	0,03982	8,8275	8,9873	8	9
<i>AD</i>	52	7,2308	1,72201	0,2388	6,7514	7,7102	2	9
<i>ACP</i>	7	7,2857	1,38013	0,52164	6,0093	8,5621	6	9
<i>FTD</i>	30	6,9	2,12295	0,3876	6,1073	7,6927	1	9
<i>SD</i>	21	5,2381	2,25621	0,49235	4,2111	6,2651	1	9
<i>LBD</i>	13	6,4615	2,3315	0,64664	5,0526	7,8705	2	9
<i>Total</i>	177	7,3955	2,00329	0,15058	7,0983	7,6926	1	9

6.1.1.2.10. Denominazione ecologica segnali S

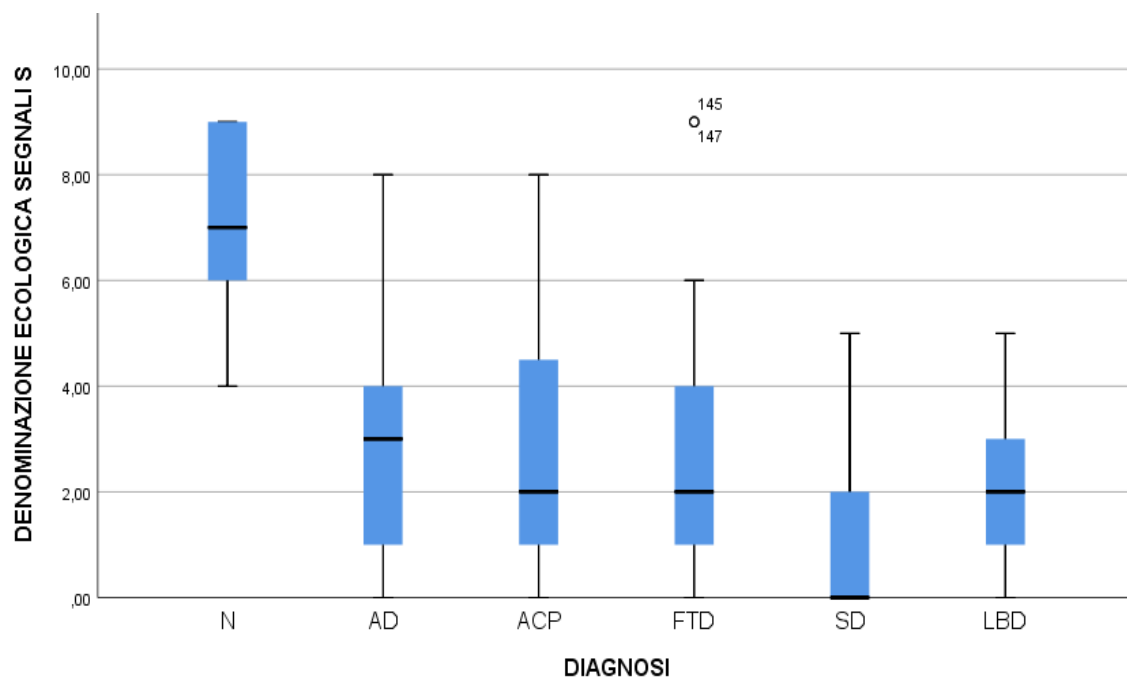
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=139,5$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=44$; $p=0,001$)
- FTD ($U=123$; $p < 0,001$)
- SD ($U=10$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=6$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con SD ($U=299$; $p=0,002$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA ($U=178$; $p=n.s.$), FTD ($U=692,5$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=286,5$; $p=n.s.$).

Per quanto concerne i soggetti affetti da PCA, non sono state riscontrate differenze significative con FTD ($U=98$; $p=n.s.$), SD ($U=40$; $p=n.s.$) e con LBD ($U=42,5$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da SD ($U=84$; $p=0,051$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U=193,5$; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	7,3333	1,46661	0,19958	6,933	7,7336	4	9
<i>AD</i>	52	2,8462	2,14553	0,29753	2,2488	3,4435	0	8
<i>ACP</i>	7	3	2,94392	1,1127	0,2773	5,7227	0	8
<i>FTD</i>	30	2,5667	2,47307	0,45152	1,6432	3,4901	0	9
<i>SD</i>	21	1,2381	1,84132	0,40181	0,3999	2,0763	0	5
<i>LBD</i>	13	2,2308	1,58923	0,44077	1,2704	3,1911	0	5
<i>Total</i>	177	3,9379	3,02857	0,22764	3,4886	4,3871	0	9

6.1.1.2.11. Denominazione ecologica segnali M

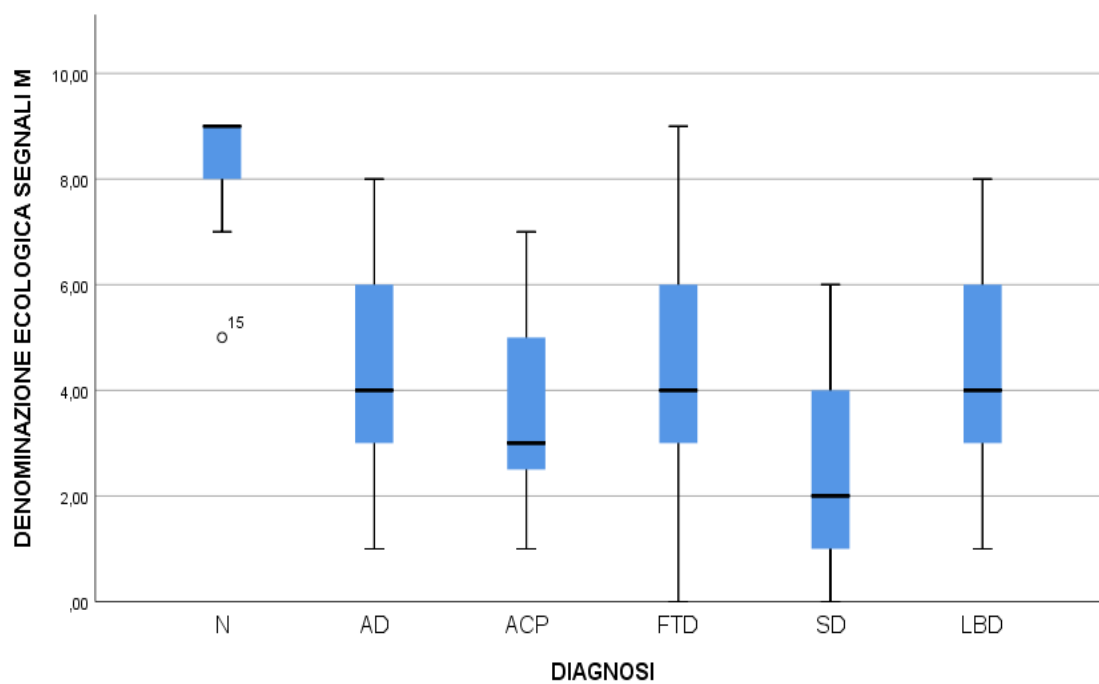
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U= 53,5$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=5$; $p < 0,001$)
- FTD ($U=113,5$; $p < 0,001$)
- SD ($U=3$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=24$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con SD ($U=235$; $p < 0,001$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA ($U=140$; $p=n.s.$), FTD. ($U=769,5$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=321$; $p=n.s.$).

Per quanto concerne i soggetti affetti da PCA, non sono state riscontrate differenze significative con FTD ($U=81$; $p=n.s.$), SD ($U=44$; $p=n.s.$) e con LBD ($U=33$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da SD ($U=55,5$; $p=0,004$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U=188,5$; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	8,3519	0,82776	0,11264	8,1259	8,5778	5	9
<i>AD</i>	52	4,4231	1,77506	0,24616	3,9289	4,9173	1	8
<i>ACP</i>	7	3,7143	2,13809	0,80812	1,7369	5,6917	1	7
<i>FTD</i>	30	4,5	2,23992	0,40895	3,6636	5,3364	0	9
<i>SD</i>	21	2,3333	1,98326	0,43278	1,4306	3,2361	0	6
<i>LBD</i>	13	4,6154	1,93815	0,53755	3,4442	5,7866	1	8
<i>Total</i>	177	5,3729	2,67924	0,20138	4,9754	5,7703	0	9

6.1.1.2.12. Denominazione ecologica segnali R

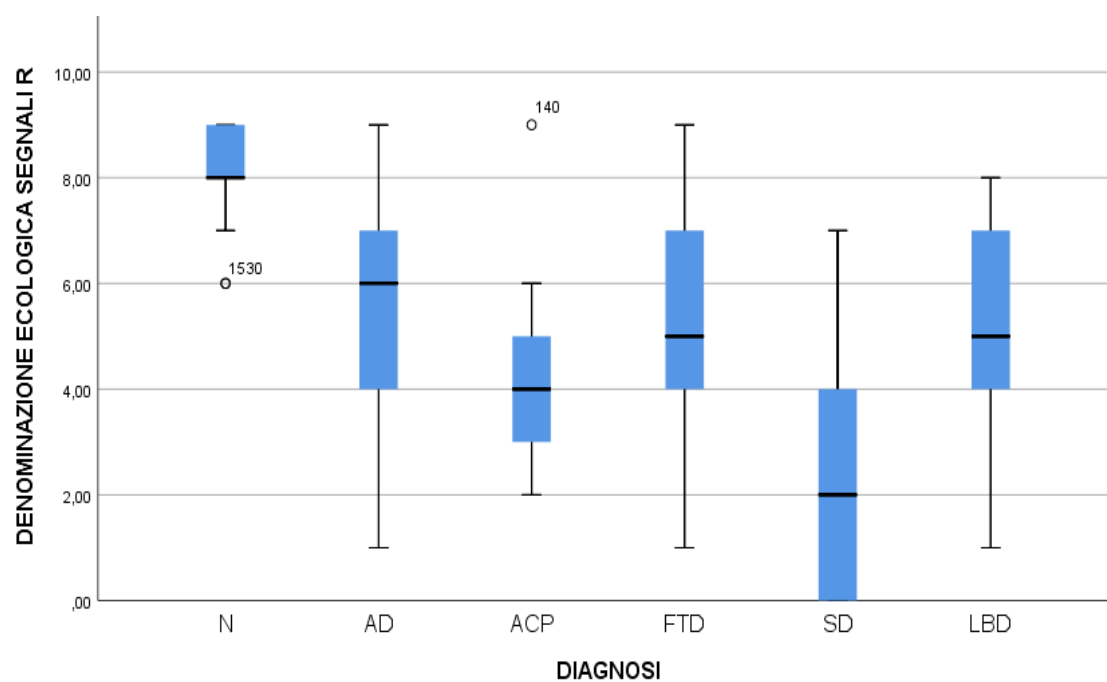
I soggetti di controllo hanno delle prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa; in particolare hanno punteggi superiori rispetto al gruppo di soggetti affetti da:

- AD ($U=244,5$; $p < 0,001$)
- PCA ($U=42$; $p < 0,001$)
- FTD ($U=176,5$; $p < 0,001$)
- SD ($U=8,5$; $p < 0,001$)
- LBD ($U=57$; $p < 0,001$)

All'interno dei soggetti affetti da patologie, i soggetti con AD ottengono generalmente punteggi migliori rispetto ai soggetti con SD ($U=193$; $p < 0,001$). Non esistono differenze significative con i soggetti affetti da PCA ($U=124,5$; $p=n.s.$), FTD ($U=706$; $p=n.s.$) e da LBD ($U=301,5$; $p=n.s.$).

Per quanto concerne i soggetti affetti da PCA, non sono state riscontrate differenze significative con FTD ($U=84$; $p=n.s.$), SD ($U=43,5$; $p=n.s.$) e con LBD ($U=37,5$; $p=n.s.$).

I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai pazienti affetti da SD ($U=61,5$; $p=0,007$); invece, non sono state riscontrate differenze significative con i soggetti affetti da FTD ($U=193$; $p=n.s.$).



	<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>N</i>	54	8,2037	0,89821	0,12223	7,9585	8,4489	6	9
<i>AD</i>	52	5,3846	1,89068	0,26219	4,8582	5,911	1	9
<i>ACP</i>	7	4,4286	2,37045	0,89595	2,2363	6,6209	2	9
<i>FTD</i>	30	5,0333	2,28161	0,41656	4,1814	5,8853	1	9
<i>SD</i>	21	2,5238	2,27198	0,49579	1,4896	3,558	0	7
<i>LBD</i>	13	4,9231	2,28989	0,6351	3,5393	6,3068	1	8
<i>Total</i>	177	5,774	2,57055	0,19321	5,3927	6,1553	0	9

	<i>Riconoscimento segnali S</i>		<i>Riconoscimento segnali M</i>		<i>Riconoscimento segnali R</i>	
	U	p	U	p	U	p
<i>N vs AD</i>	269,5	< 0,001	113	< 0,001	496,5	< 0,001
<i>N vs PCA</i>	133	0,194	5,5	< 0,001	100	0,005
<i>N vs FTD</i>	116,5	< 0,001	42	< 0,001	271	< 0,001
<i>N vs SD</i>	51	< 0,001	21,5	< 0,001	6,5	< 0,001
<i>N vs LBD</i>	95	< 0,001	59	< 0,001	146,5	< 0,001
<i>AD vs PCA</i>	132	0,236	136,5	0,278	177,5	0,914
<i>AD vs FTD</i>	570,5	0,042	644	0,183	656,5	0,227
<i>AD vs SD</i>	383	0,024	245	< 0,001	154	< 0,001
<i>AD vs LBD</i>	302	0,55	246	0,124	307	0,603
<i>PCA vs FTD</i>	53,5	0,044	97	0,753	93,5	0,65
<i>PCA vs SD</i>	35,5	0,032	51	0,179	28,5	0,013
<i>PCA vs LBD</i>	34	0,351	23	0,07	44	0,902
<i>FTD vs LBD</i>	123,5	0,056	112,5	0,027	148,5	0,211
<i>SD vs LBD</i>	81	0,032	31,5	< 0,001	27	< 0,001

	<i>Denominazione segnali S</i>		<i>Denominazione segnali M</i>		<i>Denominazione segnali R</i>	
	U	p	U	p	U	p
<i>N vs AD</i>	158	< 0,001	73,5	< 0,001	173	< 0,001
<i>N vs PCA</i>	29,5	< 0,001	5	< 0,001	30	< 0,001
<i>N vs FTD</i>	64	< 0,001	44,5	< 0,001	160	< 0,001
<i>N vs SD</i>	9,5	< 0,001	8	< 0,001	5	< 0,001
<i>N vs LBD</i>	31	< 0,001	43,5	< 0,001	52	< 0,001
<i>AD vs PCA</i>	149,5	0,44	180	0,962	165,5	0,695
<i>AD vs FTD</i>	579	0,05	721	0,565	751	0,777
<i>AD vs SD</i>	211,5	< 0,001	235	< 0,001	187	< 0,001
<i>AD vs LBD</i>	330	0,894	242	0,111	331	0,907
<i>PCA vs FTD</i>	95	0,691	93,5	0,651	96	0,724
<i>PCA vs SD</i>	32	0,013	34,5	0,027	28,5	0,011
<i>PCA vs LBD</i>	38	0,535	34,5	0,371	41,5	0,746
<i>FTD vs LBD</i>	149	0,215	130,5	0,083	187,5	0,841
<i>SD vs LBD</i>	44	< 0,001	29,5	< 0,001	42,5	< 0,001

	<i>Riconoscimento ecologico segnali S</i>		<i>Riconoscimento ecologico segnali M</i>		<i>Riconoscimento ecologico segnali R</i>	
	U	p	U	p	U	p
N vs AD	274	< 0,001	148	< 0,001	445,5	< 0,001
N vs PCA	57,5	0,002	14,5	< 0,001	61,5	< 0,001
N vs FTD	172,5	< 0,001	159,5	< 0,001	256	< 0,001
N vs SD	63,5	< 0,001	33	< 0,001	34,5	< 0,001
N vs LBD	29,5	< 0,001	81,5	< 0,001	93,5	< 0,001
AD vs PCA	162	0,635	132,5	0,237	172,5	0,82
AD vs FTD	751	0,778	776	0,969	732,5	0,64
AD vs SD	426	0,14	327	0,007	255,5	< 0,001
AD vs LBD	324,5	0,823	302	0,548	278,5	0,319
PCA vs FTD	98,5	0,799	79,5	0,317	100	0,842
PCA vs SD	64	0,611	63,5	0,591	35	0,038
PCA vs LBD	41	0,718	31,5	0,262	39	0,6
FTD vs LBD	193	0,957	176,5	0,621	173,5	0,563
SD vs LBD	110	0,342	82	0,051	92,5	0,115

	<i>Denominazione ecologica segnali S</i>		<i>Denominazione ecologica segnali M</i>		<i>Denominazione ecologica segnali R</i>	
	U	p	U	p	U	p
<i>N vs AD</i>	139,5	< 0,001	53,5	< 0,001	244,5	< 0,001
<i>N vs PCA</i>	44	0,001	5	< 0,001	42	< 0,001
<i>N vs FTD</i>	123	< 0,001	113,5	< 0,001	176,5	< 0,001
<i>N vs SD</i>	10	< 0,001	3	< 0,001	8,5	< 0,001
<i>N vs LBD</i>	6	< 0,001	24	< 0,001	57	< 0,001
<i>AD vs PCA</i>	178	0,924	140	0,317	124,5	0,171
<i>AD vs FTD</i>	692,5	0,394	769,5	0,918	706	0,471
<i>AD vs SD</i>	299	0,002	235	< 0,001	193	< 0,001
<i>AD vs LBD</i>	286,5	0,392	321	0,776	301,5	0,544
<i>PCA vs FTD</i>	98	0,783	81	0,347	84	0,411
<i>PCA vs SD</i>	40	0,057	44	0,112	43,5	0,108
<i>PCA vs LBD</i>	42,5	0,809	33	0,314	37,5	0,523
<i>FTD vs LBD</i>	193,5	0,968	188,5	0,862	193	0,957
<i>SD vs LBD</i>	84	0,051	55,5	0,004	61,5	0,007

7. DISCUSSIONE

Una guida sicura necessita di una serie di abilità mentali, tra cui:

- attenzione e concentrazione;
- abilità visuo-spaziali;
- abilità di risoluzione dei problemi;
- capacità di reazione e di elaborazione. (Alzheimer's Society, 2016)

(Brauer, 2014)

Man mano che progredisce, la demenza ha effetto su tutte queste abilità, ancor prima che problemi di memoria possano influenzare la guida. Di conseguenza, tutti coloro che soffrono di demenza alla fine perderanno la capacità di guidare in sicurezza. Il momento in cui ciò accade, sarà diverso per ogni persona ma, ad esempio, la maggior parte dei conducenti con malattia di Alzheimer si fermano mediamente entro 3 anni dall'insorgenza dei primi sintomi. Questo periodo corrisponde alla fase moderata-media di demenza, ma non è valido per tutte le demenze; infatti alcune di queste sindromi comportano una perdita ancora più precoce di queste abilità. Ad esempio, potremmo avere la comparsa di allucinazione visive nella demenza con Corpi di Lewy o il comportamento impulsivo nella demenza frontotemporale. (Alzheimer's Society, 2016)

Una delle decisioni più difficili per i medici è di determinare quando le persone con demenza non sono sicure alla guida e come aiutarle durante questa transizione. (Association, 2008).

La questione chiave è che questa decisione non dovrebbe limitarsi al solo Mini Mental Status (MMS); è infatti importante che i singoli conducenti siano

in grado di dimostrare le competenze fisiche e cognitive essenziali per una guida sicura, indipendentemente da ciò.

Una questione rilevante da chiarire è se tutte le forme di demenza possano portare inevitabilmente a compromettere le capacità di guida.

Ad oggi sappiamo che le alterazioni iniziali sono variabili per ogni condizione patologica:

- ♦ nell'AD riguardano solitamente il dominio cognitivo della memoria;
- ♦ il VaD si manifesta spesso con un rallentamento cognitivo;
- ♦ FTD comporta alterazioni comportamentali o del linguaggio;
- ♦ DLB determina invece alterazioni visuo-spaziali.

Sarebbe pertanto utile una strategia di valutazione di idoneità a guidare, affidabile e convalidata per l'applicazione clinica. (Omer et al., 2014) Tuttavia, sembra cruciale distinguere in questa valutazione ogni tipo di demenza, poiché possono variare nei sintomi e negli effetti dei sintomi sul comportamento alla guida. (Piersma, de Waard, et al., 2016) (Fujito et al., 2016) (Martin et al., 2013)

Purtroppo, attualmente, abbiamo diversi studi su quella che ad oggi è la prima causa di demenza - ovvero la malattia di Alzheimer - ma scarseggiano studi sulla guida in pazienti affetti da demenza non-AD.

Inoltre, non esistono ad oggi lavori che vadano ad esplorare in maniera dettagliata il profilo differenziale alla guida; questo è però indispensabile poiché non tutte le demenze sono uguali e non tutte hanno gli stessi esiti. Risulta infatti ragguardevole non solo una valutazione meramente quantitativa, bensì è utile esplorare anche i parametri qualitativi, poiché l'indicazione va

sempre valutata sulla base delle caratteristiche del paziente e sul tipo di compromissione che lo affligge.

Proprio per questo deficit che caratterizza la letteratura attuale, si è deciso di intraprendere il presente lavoro che si è posto come obiettivo quello di andare ad indagare attraverso una valutazione neuropsicologica alcuni profili di compromissione che possano essere utili al fine di identificare delle alterazioni tipiche di ogni forma di demenza.

Dallo studio sono emersi una serie di risultati che possono essere valutati sotto due profili differenti, quello del paziente e quello del caregiver.

7.1. Batteria paziente

7.1.1. Malattia di Alzheimer

Dai risultati è emerso che i pazienti affetti da malattia di Alzheimer, non hanno particolari difficoltà nel riconoscimento e nella denominazione dei segnali stradali mostrati su foglio bianco. La denominazione, rispetto al riconoscimento, ha ottenuto dei punteggi leggermente inferiori, ma al pari delle altre condizioni patologiche esaminate. Gli errori, in questa tipologia di test sono stati per la maggior parte di origine semantica. Per quanto concerne il riconoscimento e la denominazione ecologica dei segnali stradali, non sono emerse differenze importanti; infatti i pazienti affetti da malattia di Alzheimer non hanno modificato la loro capacità semantica in relazione al contesto in cui veniva posto il segnale stradale. Nella fase della batteria dedicata al matching, non si sono discostati particolarmente dai soggetti sani, e gli errori effettuati sono stati di natura per lo più semantica. Nella capacità di apprendimento di un percorso stradale, si sono invece mostrati in difficoltà, al pari dei pazienti affetti da LBD, ma allo stesso tempo non rientrano tra coloro che hanno avuto performance peggiore.

7.1.2. Atrofia corticale posteriore

I pazienti affetti da atrofia corticale posteriore non hanno mostrato particolari difficoltà nel riconoscimento e nella denominazione dei segnali stradali mostrati su foglio bianco; anche in questo caso, la denominazione ha avuto punteggi leggermente inferiori rispetto al semplice riconoscimento. Gli errori effettuati in questo caso, come nella

AD, sono per lo più di tipo semantico.

Per quanto concerne il riconoscimento e la denominazione ecologica dei segnali stradali, non sono emerse differenze importanti; i pazienti affetti da atrofia corticale posteriore hanno mostrato difficoltà leggermente maggiori nel riconoscere e denominare un segnale stradale in relazione al contesto in cui veniva posto.

I punteggi ottenuti al matching si avvicinano a quelli realizzati dal campione di riferimento, e gli errori – come nella AD – sono stati per lo più di natura semantica.

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

7.1.3. Demenza fronto-temporale

I soggetti affetti da demenza fronto-temporale hanno mostrato difficoltà maggiori rispetto ai pazienti analizzati precedentemente nel riconoscimento e nella denominazione dei segnali stradali su foglio bianco ma, allo stesso tempo, non rientrano tra coloro che hanno effettuato i punteggi peggiori; anche in questo caso, la denominazione ha avuto punteggi leggermente inferiori rispetto al semplice riconoscimento.

Gli errori emersi, sono stati per la maggior parte di tipo semantico.

Per quanto concerne il riconoscimento e la denominazione ecologica dei segnali stradali, non sono emerse differenze importanti; i pazienti affetti

da demenza fronto-temporale hanno mostrato difficoltà leggermente minori nel riconoscere e denominare un segnale stradale in relazione al contesto in cui veniva posto.

Al matching non hanno mostrato particolari difficoltà, al pari di AD e ACP, e gli errori effettuati sono stati di natura per lo più semantica.

Per quanto concerne l'apprendimento del percorso stradale, si possono definire il gruppo che ha ottenuto punteggi migliori dopo quelli realizzati dai soggetti sani.

7.1.4. Demenza semantica

Dai risultati è emerso che i pazienti affetti da demenza semantica, sono stati coloro ad aver effettuato punteggi peggiori nel riconoscimento e denominazione dei segnali stradali su sfondo bianco; nella denominazione, come in ogni condizione patologica e non, hanno mostrato difficoltà maggiori.

Gli errori effettuati in questo tipo di test, come si poteva presumere, sono stati per lo più di natura semantica, ma non mancano errori anche nel riconoscimento e denominazione dei segnali R.

Per quanto concerne il riconoscimento e la denominazione ecologica dei segnali stradali, non sono emerse differenze importanti; i pazienti affetti da demenza semantica hanno mostrato difficoltà leggermente minori nel riconoscere e denominare un segnale stradale in relazione al contesto in cui veniva posto.

Nel matching si sono mostrati come il gruppo che ha ottenuto punteggi peggiori e gli errori effettuati sono stati di natura per lo più semantica.

Per quanto riguarda l'apprendimento del percorso stradale, hanno mostrato buoni punteggi; osserviamo infatti quasi le stesse capacità dei pazienti affetti da FTD.

7.1.5. Demenza a corpi di Lewy

I soggetti affetti da demenza a corpi di Lewy non hanno particolari difficoltà nel riconoscimento e nella denominazione dei segnali stradali mostrati su foglio bianco. La denominazione, rispetto al riconoscimento, ha ottenuto dei punteggi leggermente inferiori, ma al pari delle altre condizioni patologiche esaminate. Gli errori, in questa tipologia di test sono stati per la maggior parte correlati al riconoscimento e denominazione dei segnali R.

Per quanto concerne il riconoscimento e la denominazione ecologica dei segnali stradali, non sono emerse differenze importanti; i pazienti affetti da demenza a corpi di Lewy hanno mostrato difficoltà leggermente maggiori nel riconoscere e denominare un segnale stradale in relazione al contesto in cui veniva posto.

Al matching non hanno mostrato particolari difficoltà, al pari di AD, ACP e FTD, e gli errori effettuati sono stati di natura per lo più semantica.

Nell'apprendimento del percorso stradale, hanno mostrato particolari difficoltà, al pari dei pazienti affetti da AD.

7.2. Batteria caregiver

7.2.1. Malattia di Alzheimer

Dai risultati è emerso che i soggetti affetti da malattia di Alzheimer, percorrono mediamente un quantitativo di Km nell'arco di una settimana, quasi pari a quelli realizzati dai controlli sani.

In questo percorso, vanno incontro allo stesso quantitativo di multe dei soggetti sani, ma ad un numero maggiore di incidenti stradali, la maggior parte dei quali con colpa.

Per quanto concerne la parte della batteria relativa alle osservazioni, i soggetti con malattia di Alzheimer tendono ad avere punteggi alti, al pari dei soggetti affetti da ACP.

Nel questionario di guida ottengono punteggi relativamente alti, al pari dei soggetti affetti da FTD.

Entrando più nello specifico, i soggetti con AD hanno mostrato per lo più errori di disorientamento, errori semantici, un comportamento di tipo cautelativo ed errori procedurali.

Meno rappresentati risultano il comportamento disinibito ed errori visuo-spaziali.

7.2.2. Atrofia corticale posteriore

Dai risultati è emerso che i soggetti affetti da atrofia corticale posteriore, percorrono mediamente un quantitativo di Km nell'arco di una settimana, quasi pari a quelli realizzati dai soggetti con AD.

In questo percorso, subiscono molto raramente multe, ma vanno spesso

incontro ad incidenti stradali – in quantità superiore rispetto ai soggetti con AD -, la maggior parte dei quali con colpa.

Nella parte della batteria relativa alle osservazioni, i soggetti con atrofia corticale posteriore tendono ad avere punteggi alti, leggermente superiori ai soggetti con AD.

Nel questionario di guida ottengono punteggi relativamente alti, seguono infatti solo i soggetti con LBD.

Soffermandoci sulla tipologia di errori effettuati da questa categoria di pazienti, emerge che sono molto frequenti errori di disorientamento, errori visuo-spaziali ed errori procedurali.

Risultano invece impropri di questa condizione errori semantici o alterazioni del comportamento, sia da un punto di vista cautelativo che disinibito.

7.2.3. Demenza fronto-temporale

Dai risultati è emerso che i soggetti affetti da demenza fronto-temporale tendono a guidare meno rispetto ai gruppi di soggetti analizzati precedentemente.

In questo percorso, subiscono un quantitativo di multe inferiore rispetto ai controlli sani, ma vanno spesso incontro ad incidenti stradali, la maggior parte dei quali con colpa.

Per quanto concerne la parte della batteria relativa alle osservazioni, i soggetti con demenza fronto-temporale tendono ad avere punteggi alti, seguono solo i soggetti affetti da LBD.

Nel questionario di guida ottengono punteggi relativamente alti.

Entrando più nello specifico, i soggetti con demenza fronto-temporale hanno mostrato per lo più errori di tipo semantico, un'alterazione del comportamento, in alcuni casi disinibito, mentre in altri cautelativo, errori visuo-spaziali ed errori procedurali.

Meno rappresentati risultano invece gli errori di disorientamento.

7.2.4. Demenza semantica

Dai risultati è emerso che i soggetti affetti da demenza semantica, percorrono mediamente un quantitativo di Km nell'arco di una settimana, quasi pari a quelli realizzati dai soggetti con AD e ACP.

In questo percorso, subiscono molto raramente multe, e possono andare incontro ad incidenti stradali – in quantità minore rispetto ai soggetti con AD e ACP -, molto raramente con colpa.

Per quanto concerne la parte della batteria relativa alle osservazioni, i soggetti con demenza semantica, hanno punteggi che si avvicinano abbastanza ai controlli sani.

Nel questionario di guida ottengono punteggi più bassi rispetto ai soggetti con AD.

Soffermandoci sulla tipologia di errori effettuati da questa categoria di pazienti, emerge che sono molto frequenti errori di tipo semantico, alterazioni del comportamento – la maggior parte mostra un comportamento di tipo cautelativo.

Meno rappresentati sono invece gli errori visuo-spaziali, gli errori procedurali e gli errori di disorientamento.

7.2.5. Demenza a corpi di Lewy

Dai risultati è emerso che i soggetti affetti da demenza a corpi di Lewy, tendono a mettersi alla guida molto raramente. Nonostante ciò hanno un tasso di multe equivalente a quello dei controlli sani, ed inoltre sono i pazienti che vanno più spesso incontro ad incidenti stradali, la maggior parte dei quali con colpa.

Per quanto concerne la parte della batteria relativa alle osservazioni, sono i il gruppo di soggetti che tendono ad avere punteggi maggiori. Lo stesso discorso vale per il questionario guida: anche in questo caso rientrano tra i soggetti con punteggi più elevati.

Soffermandoci sulla tipologia di errori effettuati da questa categoria di pazienti, emerge che sono molto frequenti errori di disorientamento, errori visuo-spaziali, alterazioni del comportamento – con prevalenza del comportamento cautelativo – ed errori procedurali.

Scarsamente rappresentati sono invece gli errori di tipo semantico.

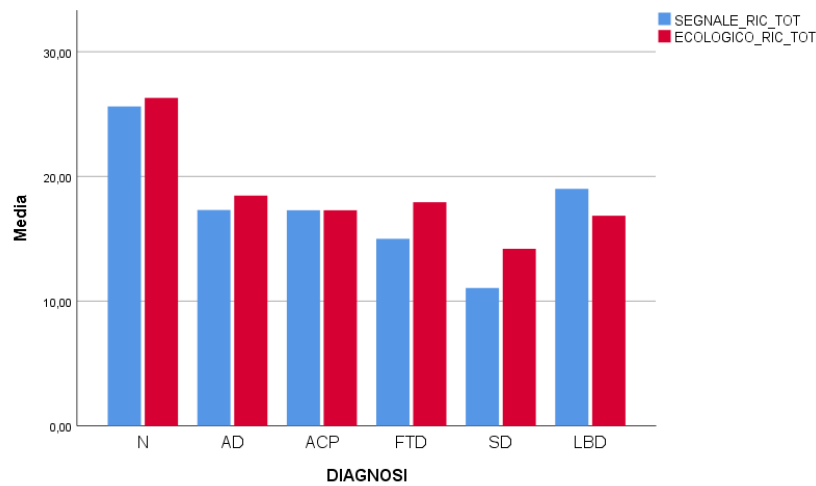


Figura 7 Confrontando la capacità delle singole condizioni patologiche di riconoscere un segnale stradale su sfondo bianco e nel contesto stradale, possiamo notare che non vi sono particolari differenze, ad eccezione di tre gruppi di pazienti: soggetti affetti da FTD, SD e LBD; i primi due gruppi di pazienti riescono a riconoscere meglio i segnali nel contesto stradale, viceversa i soggetti affetti da LBD, i quali riconoscono meglio i segnali su sfondo bianco.

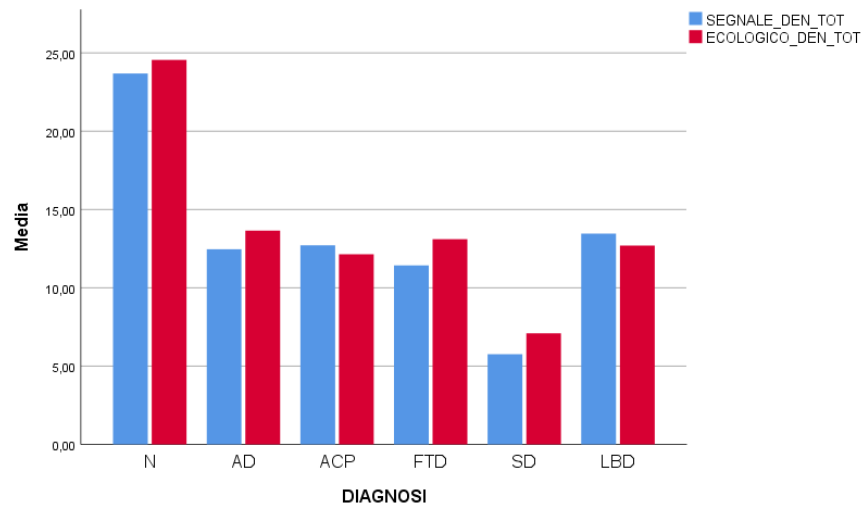


Figura 8 Confrontando la capacità delle singole condizioni patologiche di denominare un segnale stradale su sfondo bianco e nel contesto stradale, possiamo notare che i gruppi N, AD, FTD e SD riescono a denominare più facilmente un segnale stradale su contesto ecologico; questa differenza si nota più che altro nei gruppi di soggetti affetti da FTD e SD. Invece, i soggetti con ACP e LBD denominano più facilmente i segnali stradali nel momento in cui vengono posti su sfondo bianco.

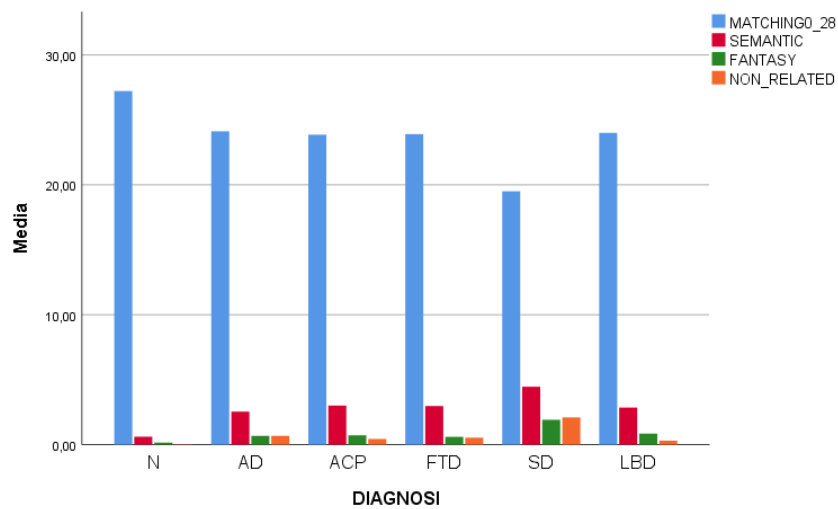
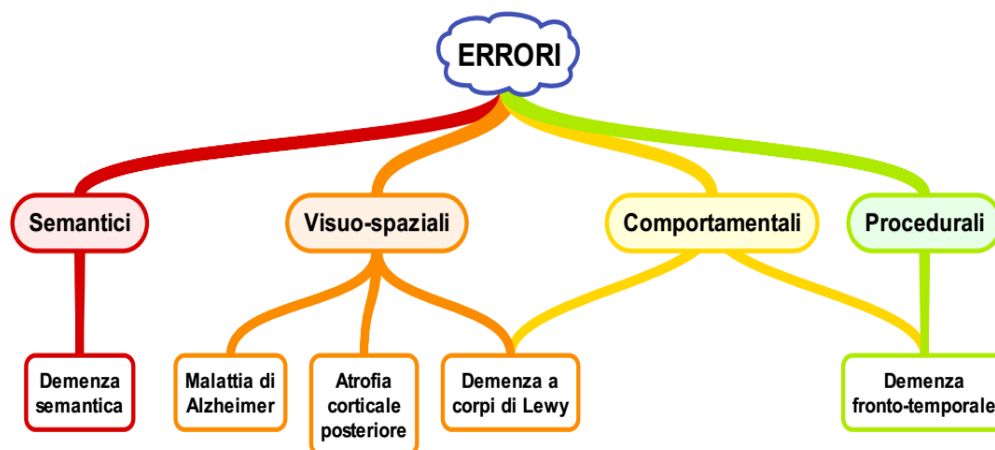


Figura 9 Confrontando la capacità delle singole condizioni patologiche nel matching e nella tipologia di errori svolti, possiamo notare che coloro che effettuano punteggi peggiori sono i soggetti affetti da SD e gli errori effettuati sono per lo più di natura semantica.

8. CONCLUSIONI

Dai risultati dello studio emergono quindi importanti criteri differenziali che si possono riassumere in un semplice schema:



Il punto di forza di questo studio è senz'ombra di dubbio il fatto che la trattazione e la ricerca sono state rivolte unicamente nei confronti di una valutazione differenziale della capacità di guida rispetto a differenti forme di demenza, mentre nella letteratura, ad oggi, non sono purtroppo presenti studi comparativi che permettano di definire con rigidità i criteri che garantiscono un'idoneità o meno alla guida per ogni tipologia di paziente.

Il principale limite dello studio è rappresentato dalla grandezza del campione di popolazione preso in esame per alcune patologie, piuttosto che per altre.

Si auspica che in futuro, attraverso uno studio più ampio si possa approfondire il ruolo della batteria sperimentale proposta, di modo che possa essere utilizzata anche nella pratica clinica per valutare le capacità di guida del singolo paziente e definire la sua idoneità alla guida.

Questo ed altri progetti simili stanno riconoscendo che la vita non si ferma con una diagnosi di demenza: con il giusto supporto, vivere bene è possibile.

9. BIBLIOGRAFIA

A public health priority. (n.d.).

Adler, G., Rottunda, S., Christensen, K., Kuskowski, M., & Thuras, P. (2006).

Driving SAFE: Development of a knowledge test for drivers with dementia.

Dementia, 5(2), 213–222. <https://doi.org/10.1177/1471301206062250>

Adler, G., Rottunda, S., Rasmussen, K., & Kuskowski, M. (2000). Caregivers

Dependent upon Drivers with Dementia. *Journal of Clinical Geropsychology*, 6(1),

83–90. <https://doi.org/10.1023/A:1009532408845>

Alliance, N. (2011). National Alliance for Caregiving. (April).

Alzheimer's Australia. (2010). Driving and Dementia in New South Wales. (April),

1–24.

Alzheimer's Society. (2016). Driving and dementia: factsheet 439LP. (March), 19.

Retrieved from

https://www.alzheimers.org.uk/sites/default/files/migrate/downloads/driving_and_dementia_factsheet_439.pdf

Andrew, C. L. (2012). Mapping a road to driving retirement with the driver who has a diagnosis of dementia: enhancing acceptance of the difficult decisions. Retrieved from <http://ro.uow.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=4428&context=theses>

Andrew, C., Traynor, V., & Iverson, D. (2015). An integrative review:

Understanding driving retirement decisions for individuals living with a dementia.

Journal of Advanced Nursing, 71(12), 2728–2740.

<https://doi.org/10.1111/jan.12727>

Anstey, K. J., Cherbuin, N., Herath, P. M., Qiu, C., Kuller, L. H., Lopez, O. L., ... Fratiglioni, L. (2014). A self-report risk index to predict occurrence of dementia in three independent cohorts of older adults: The ANU-ADRI. *PLoS ONE*, 9(1).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086141>

Association, A. (2008). 2008 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*, 4(2), 110–133. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.02.005>

B. Bergamasco, R. M. (2007). *Il Bergamini di Neurologia.pdf* (p. 376). p. 376.

Benjamin M. Davis, Glen F. Rall, M. J. S. (2017). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148.

<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>

Blandini, F., Nappi, G., Tassorelli, C., & Martignoni, E. (2000). Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 62(1), 63–88. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(99\)00067-2](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(99)00067-2)

Blondell, S. J., Hammersley-Mather, R., & Veerman, J. L. (2014). Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*, 14(1), 1–12.

<https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-510>

Bonaccio, M., Di Castelnuovo, A., Bonanni, A., Costanzo, S., De Lucia, F., Pounis, G., ... Iacoviello, L. (2013). Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: A possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open*, 3(8). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003003>

Brauer, S. (2014). Assessing fitness to drive. In *Journal of Physiotherapy* (Vol. 60). <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2014.01.003>

Brayne, C., Ince, P. G., Keage, H. A. D., McKeith, I. G., Matthews, F. E., Polvikoski, T., & Sulkava, R. (2010). Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain : A Journal of Neurology*, 133(Pt 8), 2210–2216. <https://doi.org/10.1093/brain/awq185>

Brown, C. L., Gibbons, L. E., Kennison, R. F., Robitaille, A., Lindwall, M., Mitchell, M. B., ... Piccinin, A. M. (2012). Social activity and cognitive functioning over time: A coordinated analysis of four longitudinal studies. *Journal of Aging Research*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/287438>

Carr, D B. (1997). Motor vehicle crashes and drivers with DAT. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 11 Suppl 1, 38–41. <https://doi.org/10.1097/00002093-199706001-00009>

Carr, David B., & O'Neill, D. (2015). Mobility and safety issues in drivers with dementia. *International Psychogeriatrics*, 27(10), 1613–1622. <https://doi.org/10.1017/S104161021500085X>

Carvalho, A., Rea, I. M., Parimon, T., & Cusack, B. J. (2014). Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: A systematic review. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 661–682. <https://doi.org/10.2147/CIA.S55520>

Chandra, V., Ganguli, M., Pandav, R., Johnston, J., Belle, S., & DeKosky, S. T. (1998). Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in rural India: The Indo-US study. *Neurology*, 51(4), 1000–1008. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.4.1000>

Cherbuin, N., Sachdev, P., & Anstey, K. J. (2012). Higher normal Fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy the path study. *Neurology*, 79(10), 1019–1026. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826846de>

Davis, R. L., & Ohman, J. M. (2017). Driving in early-stage Alzheimer's disease: An integrative review of the literature. *Research in Gerontological Nursing*, 10(2), 86–100. <https://doi.org/10.3928/19404921-20160920-02>

de Simone, V., Kaplan, L., Patronas, N., Wassermann, E. M., & Grafman, J. (2007). Driving abilities in frontotemporal dementia patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1159/000096317>

Department for Transport. (2017). National Travel Survey England 2016 Main Results. National Travel Survey England 2016 Main Results, (July 2019).

Devos, H, Akinwuntan, A. E., Nieuwboer, A., Truijen, S., Tant, M., & De Weerd, W. (2011). Screening for fitness to drive after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 76(8), 747–756.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820d6300>

Devos, H, Vandenberghe, W., Nieuwboer, A., Tant, M., Baten, G., & De Weerd, W. (2007). Predictors of fitness to drive in people with Parkinson disease. *Neurology*, 69(14), 1434–1441.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277640.58685.fc>

Devos, Hannes, Tant, M., & Akinwuntan, A. E. (2014). On-road driving impairments and associated cognitive deficits after stroke. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 38(3), 226–232. <https://doi.org/10.1159/000368219>

Dien et al., 2013. (2008). 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*, 23(1), 1–7.

<https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>

Dobbs, B. M., Carr, D. B., & Morris, J. C. (2002). Evaluation and management of the driver with dementia. *Neurologist*, 8(2), 61–70.

<https://doi.org/10.1097/00127893-200203000-00001>

Elsevier. (2010). Content Coverage Guide. 1–24. Retrieved from

https://www.elsevier.com/___data/assets/pdf_file/0017/114533/Scopus_GlobalResearch_Factsheet2019_FINAL_WEB.pdf

Ernst, J., Krapp, S., Schuster, T., Forstl, H., Kurz, A., & Diehl-Schmid, J. (2010).

[Car driving ability of patients with frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease]. *Der Nervenarzt*, 81(1), 79–85.

<https://doi.org/10.1007/s00115-009-2847-5>

Farooqui, T., & Farooqui, A. A. (2015). Diet and Exercise in Cognitive Function and Neurological Diseases. *Diet and Exercise in Cognitive Function and Neurological Diseases*, 1–376. <https://doi.org/10.1002/9781118840634>

Farris, W., Mansourian, S., Chang, Y., Lindsley, L., Eckman, E. A., Frosch, M. P., ... Guénette, S. (2003). Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid β -protein, and the β -amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(7), 4162–4167. <https://doi.org/10.1073/pnas.0230450100>

Ferrari, C., Nacmias, B., Bagnoli, S., Piaceri, I., Lombardi, G., Pradella, S., ...

Sorbi, S. (2014). Imaging and cognitive reserve studies predict dementia in presymptomatic Alzheimer's disease subjects. *Neuro-Degenerative Diseases*, 13(2–3), 157–159. <https://doi.org/10.1159/000353690>

Fitten, L. J., Perryman, K. M., Wilkinson, C. J., Little, R. J., Burns, M. M., Pachana, N., ... Ganzell, S. (1995). Alzheimer and vascular dementias and driving. A prospective road and laboratory study. *JAMA*, 273(17), 1360–1365.

Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Lopez, O. L., Diehr, P., O'Meara, E. S., Longstreth Jr., W. T. ., & Luchsinger, J. A. (2009). Mid- and Late-Life Obesity: Risk of Dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Arch Neurol*, 66(3), 336–342. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.582>.Mid-

Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet. Neurology*, 3(6), 343–353. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00767-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00767-7)

Freeman, E. E., Gange, S. J., Muñoz, B., & West, S. K. (2006). Driving status and risk of entry into long-term care in older adults. *American Journal of Public Health*, 96(7), 1254–1259. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2005.069146>

Fuermaier, A. B. M., Piersma, D., de Waard, D., Davidse, R. J., de Groot, J., Doumen, M. J. A., ... Tucha, O. (2019). Driving Difficulties Among Patients with Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 69(4), 1019–1030. <https://doi.org/10.3233/JAD-181095>

Fujito, R., Kamimura, N., Ikeda, M., Koyama, A., Shimodera, S., Morinobu, S., & Inoue, S. (2016). Comparing the driving behaviours of individuals with frontotemporal lobar degeneration and those with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 16(1), 27–33. <https://doi.org/10.1111/psyg.12115>

Gale, S. A., Acar, D., & Daffner, K. R. (2018). Dementia. *American Journal of Medicine*, 131(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>

- Gardener, H., Wright, C. B., Gu, Y., Demmer, R. T., Boden-albala, B., Elkind, M. S. V, ... Scarmeas, N. (2011). Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke,. 1458–1464. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.012799.1>
- Hamdy, R. C., Kinser, A., Depelteau, A., Whalen, K., & Culp, J. (2018). Driving and Patients With Dementia. <https://doi.org/10.1177/2333721418777085>
- Hegde, S., & Ellajosyula, R. (2016). Capacity issues and decision-making in dementia. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 19(Suppl 1), S34–S39. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.192890>
- Hendrie, C., Hall, S., Ph, D., Hui, S. L., Unverzagt, W., Rodenberg, A., ... Nurnberger, P. (n.d.). Nigerian received accepted. 1485–1492.
- Hendrix Sloane, Misuraca, & Moore, A. (2013). 基因的改变NIH Public Access. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Hird, M. A., Egeto, P., Fischer, C. E., Naglie, G., & Schweizer, T. A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of On-Road Simulator and Cognitive Driving Assessment in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer’s Disease : JAD*, 53(2), 713–729. <https://doi.org/10.3233/JAD-160276>
- Hoggarth, P. A., Innes, C. R. H., Dalrymple-Alford, J. C., & Jones, R. D. (2013). Predicting on-road assessment pass and fail outcomes in older drivers with cognitive impairment using a battery of computerized sensory-motor and cognitive tests. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(12), 2192–2198. <https://doi.org/10.1111/jgs.12540>

Imtiaz, B., Tolppanen, A. M., Kivipelto, M., & Soininen, H. (2014). Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 661–670. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.003>

Kivipelto, M., Helkala, E. L., Laakso, M. P., Hänninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., ... Nissien, A. (2001). Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: Longitudinal, population based study. *British Medical Journal*, 322(7300), 1447–1451. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7300.1447>

Korf, E. S. C., White, L. R., Scheltens, P., & Launer, L. J. (2004). Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: The Honolulu Asia aging study. *Hypertension*, 44(1), 29–34.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000132475.32317.bb>

Kurzthaler, I., Kemmler, G., Defrancesco, M., Moser, B., Fleischhacker, W. W., & Weiss, E. M. (2017). Executive Dysfunctions Predict Self-Restricted Driving Habits in Elderly People with or without Alzheimer's Dementia. *Pharmacopsychiatry*, 50(5), 203–210. <https://doi.org/10.1055/s-0043-113571>

Liddle, J., McKenna, K., & Broome, K. (2004). Older Road Users : From Driving Cessation to Safe Transportation. (October), 64.

Lipski, P. S. (2002). A survey of general practitioners' attitudes to older drivers on the New South Wales Central Coast. *Australasian Journal on Ageing*, 21(2), 98–100. <https://doi.org/10.1111/j.1741-6612.2002.tb00425.x>

Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines.

Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society, 27(3), 349–356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>

Liu, Y., Julkunen, V., Pajanen, T., Westman, E., Wahlund, L. O., Aitken, A., ... Soininen, H. (2012). Education increases reserve against Alzheimer's disease- Evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology*, 54(9), 929–938. <https://doi.org/10.1007/s00234-012-1005-0>

Llamas-Velasco, S., Contador, I., Villarejo-Galende, A., Lora-Pablos, D., & Bermejo-Pareja, F. (2015). Physical Activity as Protective Factor against Dementia: A Prospective Population-Based Study (NEDICES). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(10), 861–867. <https://doi.org/10.1017/S1355617715000831>

Lourida, I., Soni, M., Thompson-Coon, J., Purandare, N., Lang, I. A., Ukoumunne, O. C., & Llewellyn, D. J. (2013). Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: A systematic review. *Epidemiology*, 24(4), 479–489. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182944410>

Lundberg, C., Johansson, K., Ball, K., Bjerre, B., Blomqvist, C., Braekhus, A., ... Winblad, B. (1997). Dementia and driving: an attempt at consensus. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 11(1), 28–37. <https://doi.org/10.1097/00002093-199703000-00006>

Luzzi, S., Cafazzo, V., Damora, A., Fabi, K., Fringuelli, F. M., Ascoli, G., ... Reverberi, C. (2015). The neural correlates of road sign knowledge and route learning in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 86(6), 595–602. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309477>

Marottoli, R. A., de Leon, C. F. M., Glass, T. A., Williams, C. S., Cooney, L. M., & Berkman, L. F. (2000). Consequences of Driving Cessation: Decreased Out-of-Home Activity Levels. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 55(6), S334–S340.

<https://doi.org/10.1093/geronb/55.6.s334>

Martin, A. J., Marottoli, R., & O'Neill, D. (2013). Driving assessment for maintaining mobility and safety in drivers with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006222.pub3>

Martínez-González, M. Á., De La Fuente-Arrillaga, C., Nunez-Cordoba, J. M., Basterra-Gortari, F. J., Beunza, J. J., Vazquez, Z., ... Bes-Rastrollo, M. (2008). Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: Prospective cohort study. *Bmj*, 336(7657), 1348–1351.

<https://doi.org/10.1136/bmj.39561.501007.BE>

McKhann, G. (2012). the diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.The

Meissner, A. (2016). Hypertension and the brain: A risk factor for more than heart disease. *Cerebrovascular Diseases*, 42(3–4), 255–262.

<https://doi.org/10.1159/000446082>

Mezuk, B., & Rebok, G. W. (2008). Social integration and social support among older adults following driving cessation. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 63(5), 298–303.

<https://doi.org/10.1093/geronb/63.5.S298>

Molnar, F. J., Patel, A., Marshall, S. C., Man-Son-Hing, M., & Wilson, K. G. (2006). Systematic review of the optimal frequency of follow-up in persons with mild

dementia who continue to drive. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(4), 295–297. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000213843.43871.c7>

Monserud, M. A., & Wong, R. (2015). Depressive Symptoms Among Older Mexicans. *Research on Aging*, 37(8), 856–886.
<https://doi.org/10.1177/0164027514568104>

Morgan, J. (2018). Living well with dementia. *The Lancet. Neurology*, 17(4), 306–307. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30424-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30424-6)

Murray, L. M., Boyd, S., & Carolina, N. (2009). and Achieving Quality. 350–373.

Nathan, A. J., & Scobell, A. (2012). How China sees America. *Foreign Affairs*, 91(5), 1689–1699. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Ngandu, T., Helkala, E.-L., Soininen, H., Winblad, B., Tuomilehto, J., Nissinen, A., & Kivipelto, M. (2007). Alcohol drinking and cognitive functions: findings from the Cardiovascular Risk Factors Aging and Dementia (CAIDE) Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23(3), 140–149. <https://doi.org/10.1159/000097995>

O'Donnell, C. A., Browne, S., Pierce, M., McConnachie, A., Deckers, K., van Boxtel, M. P. J., ... Clissman, C. (2015). Reducing dementia risk by targeting modifiable risk factors in mid-life: Study protocol for the Innovative Midlife Intervention for Dementia Deterrence (In-MINDD) randomised controlled feasibility trial. *Pilot and Feasibility Studies*, 1(1). <https://doi.org/10.1186/s40814-015-0035-x>

O'Donnell, M. J., Chin, S. L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., ... Yusuf, S. (2016). Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control

study. *The Lancet*, 388(10046), 761–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)

Omer, S., Dolan, C., Dimitrov, B. D., Langan, C., & McCarthy, G. (2014). General practitioners' opinions and attitudes towards medical assessment of fitness to drive of older adults in Ireland. *Australasian Journal on Ageing*, 33(3), E33-6. <https://doi.org/10.1111/ajag.12045>

Ott, B. R., Heindel, W. C., Papandonatos, G. D., Festa, E. K., Davis, J. D., Daiello, L. A., & Morris, J. C. (2008). A longitudinal study of drivers with Alzheimer disease. *Neurology*, 70(14), 1171–1178. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000294469.27156.30>

Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*, 9(7), 689–701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)

Perkinson, M. A., Berg-Weger, M. L., Carr, D. B., Meuser, T. M., Palmer, J. L., Buckles, V. D., ... Morris, J. C. (2005). Driving and dementia of the Alzheimer type: Beliefs and cessation strategies among stakeholders. *Gerontologist*, 45(5), 676–685. <https://doi.org/10.1093/geront/45.5.676>

Peters, R., Booth, A., Rockwood, K., Peters, J., D'Este, C., & Anstey, K. J. (2019). Combining modifiable risk factors and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 9(1). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022846>

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>

Petersen, Ronald C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., ... Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment report of the guideline development, dissemination, and implementation. *Neurology*, 90(3), 126–135.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>

Piersma, D., de Waard, D., Davidse, R., Tucha, O., & Brouwer, W. (2016). Car drivers with dementia: Different complications due to different etiologies? *Traffic Injury Prevention*, 17(1), 9–23. <https://doi.org/10.1080/15389588.2015.1038786>

Piersma, D., Fuermaier, A. B. M., De Waard, D., Davidse, R. J., De Groot, J., Doumen, M. J. A., ... Tucha, O. (2016). Prediction of fitness to drive in patients with Alzheimer's dementia. *PLoS ONE*, 11(2), 1–29.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149566>

Piersma, D., Fuermaier, A. B. M., De Waard, D., Davidse, R. J., De Groot, J., Doumen, M. J. A., ... 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>

Plassman, B. L., Langa, K. M., Fisher, G. G., Heeringa, S. G., Weir, D. R., Ofstedal, M. B., ... Wallace, R. B. (2007). Prevalence of dementia in the United States: The aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*, 29(1–2), 125–132. <https://doi.org/10.1159/000109998>

Pratchett, T. (2015). A global assessment of dementia, now and in the future. *The Lancet*, 386(9997), 931. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00117-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00117-8)

prince, martin. (2015). World Alzheimer Report. Retrieved from <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>

Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013).

The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis.

Alzheimer's and Dementia, 9(1), 63-75.e2.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>

Providers, H. C., Day, A., Care, H., Facilities, A. L., & Homes, N. (n.d.). G e n w o

r t h 2 0 1 0 C o s t o f C a r e s u r v e y Home Care Providers, Adult Day Health

Care Facilities, Assisted Living Facilities and Nursing Homes. Genworth 2010 Cost of Care Survey, 1.

Pucher, J., & Renne, J. L. (2003). Socioeconomics of urban travel: Evidence from the 2001 NHTS. *Transportation Quarterly*, 57(3), 49–77.

Reger, M. A., Welsh, R. K., Watson, G. S., Cholerton, B., Baker, L. D., & Craft, S.

(2004). The Relationship between Neuropsychological Functioning and Driving Ability in Dementia: A Meta-Analysis. *Neuropsychology*, 18(1), 85–93.

<https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.1.85>

Reiner, M., Niermann, C., Jekauc, D., & Woll, A. (2013). Long-term health benefits of physical activity - A systematic review of longitudinal studies. *BMC Public*

Health, 13(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-813>

Rizzo, M., Reinach, S., McGehee, D., & Dawson, J. (1997). Simulated car crashes and crash predictors in drivers with Alzheimer disease. *Archives of Neurology*,

54(5), 545–551. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550170027011>

Royal College of Psychiatrists. (2018). Driving with dementia or mild cognitive impairment: Consensus guidelines for clinicians. 1–32. Retrieved from

[https://www.bgs.org.uk/sites/default/files/content/resources/files/2019-01-](https://www.bgs.org.uk/sites/default/files/content/resources/files/2019-01-11/Driving%20with%20dementia%20or%20MCI%20-%20Consensus%20guidelines%20for%20clinicians%2011.1.19.pdf)

[11/Driving with dementia or MCI - Consensus guidelines for clinicians 11.1.19.pdf](https://www.bgs.org.uk/sites/default/files/content/resources/files/2019-01-11/Driving%20with%20dementia%20or%20MCI%20-%20Consensus%20guidelines%20for%20clinicians%2011.1.19.pdf)

Rusanen, M, Rovio, S., Ngandu, T., Nissinen, A., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2010). Midlife smoking, apolipoprotein E and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based cardiovascular risk factors, aging and dementia study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30(3), 277–284.
<https://doi.org/10.1159/000320484>

Rusanen, Minna, Kivipelto, M., Quesenberry, C. P., Zhou, J., & Whitmer, R. A. (2011). Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of Internal Medicine*, 171(4), 333–339.
<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.393>

Sc, M., Muraskin, J., Sc, M., Akbaraly, T. N., Ph, D., Sabatier, R., ... Ph, D. (2015). NIH Public Access. 22(11), 1336–1345.
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.06.002.Education>

Schulz, R., Belle, S. H., Czaja, S. J., McGinnis, K. A., Stevens, A., & Zhang, S. (2004). Long-term care placement of dementia patients and caregiver health and well-being. *Journal of the American Medical Association*, 292(8), 961–967.
<https://doi.org/10.1001/jama.292.8.961>

Seeman, T. E., Miller-Martinez, D. M., Stein Merkin, S., Lachman, M. E., Tun, P. A., & Karlamangla, A. S. (2011). Histories of social engagement and adult cognition: midlife in the U.S. study. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 66 Suppl 1, 141–152.
<https://doi.org/10.1093/geronb/gbq091>

Seiler, S., Schmidt, H., Lechner, A., Benke, T., Sanin, G., Ransmayr, G., ... Schmidt, R. (2012). Driving Cessation and Dementia: Results of the Prospective

Registry on Dementia in Austria (PRODEM). PLoS ONE, 7(12), 1–6.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052710>

Sindi, S., Calov, E., Fokkens, J., Ngandu, T., Soininen, H., Tuomilehto, J., & Kivipelto, M. (2015). The CAIDE Dementia Risk Score App: The development of an evidence-based mobile application to predict the risk of dementia. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 1(3), 328–333.

<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.06.005>

Sinforiani, E., Zucchella, C., Pasotti, C., Casoni, F., Bini, P., & Costa, A. (2011). The effects of alcohol on cognition in the elderly: From protection to neurodegeneration. *Functional Neurology*, 26(2), 103–106.

Singh, R., Pentland, B., Hunter, J., & Provan, F. (2007). Parkinson's disease and driving ability. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(4), 363–366. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.103440>

Snyder, C. H. (2005). Dementia and driving: autonomy versus safety. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 17(10), 393–402.

<https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2005.00070.x>

Solomon, A., Kåreholt, I., Ngandu, T., Winblad, B., Nissinen, A., Tuomilehto, J., ... Kivipelto, M. (2007). Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: Twenty-one-year follow-up study. *Neurology*, 68(10), 751–756.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256368.57375.b7>

Solomon, Alina, & Soininen, H. (2015). Dementia: Risk prediction models in dementia prevention. *Nature Reviews Neurology*, 11(7), 375–377.

<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.81>

- St. Johny, P. D., & Montgomery, P. R. (2010). Cognitive impairment and life satisfaction in older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(8), 814–821. <https://doi.org/10.1002/gps.2422>
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*, 271(13), 1004–1010.
- Strachan, M. W. J., Reynolds, R. M., Marioni, R. E., & Price, J. F. (2011). Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(2), 108–114. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.228>
- Taylor, B. D., & Tripodes, S. (2001). The effects of driving cessation on the elderly with dementia and their caregivers. *Accident Analysis and Prevention*, 33(4), 519–528. [https://doi.org/10.1016/S0001-4575\(00\)00065-8](https://doi.org/10.1016/S0001-4575(00)00065-8)
- Toepper, M., & Falkenstein, M. (2019). Driving Fitness in Different Forms of Dementia: An Update. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(10), 2186–2192. <https://doi.org/10.1111/jgs.16077>
- Transport, D. for. (2011). National Travel Survey : 2010. Transport, (July 2011), 1–9.
- Turana, Y., Tenglawan, J., Chia, Y. C., Hoshide, S., Shin, J., Chen, C. H., ... Kario, K. (2019). Hypertension and Dementia: A comprehensive review from the HOPE Asia Network. *Journal of Clinical Hypertension*, 21(8), 1091–1098. <https://doi.org/10.1111/jch.13558>

- Turk, K., & Dugan, E. (2014). Research brief: A literature review of frontotemporal dementia and driving. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 29(5), 404–408. <https://doi.org/10.1177/1533317513518656>
- Tyas, S. L., White, L. R., Petrovitch, H., Ross, G. W., Foley, D. J., Heimovitz, H. K., & Launer, L. J. (2003). Mid-life smoking and late-life dementia: The Honolulu-Asia Aging study. *Neurobiology of Aging*, 24(4), 589–596. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00156-2](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00156-2)
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W., Shi, Q., & Dawson, J. D. (2004). Driver route-following and safety errors in early Alzheimer disease. *Neurology*, 63(5), 832–837. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000139301.01177.35>
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W., Shi, Q., & Dawson, J. D. (2005). Driver landmark and traffic sign identification in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(6), 764–768. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.049338>
- Umegaki, H., Hayashi, T., Nomura, H., Yanagawa, M., Nonogaki, Z., Nakshima, H., & Kuzuya, M. (2013). Cognitive dysfunction: An emerging concept of a new diabetic complication in the elderly. *Geriatrics and Gerontology International*, 13(1), 28–34. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00922.x>
- Vagelatos, N., & Eslick, G. (2013). O1-05-06: Type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: A meta-analysis and systematic review of the confounders, interactions and neuropathology associated with this relationship. *Alzheimer's & Dementia*, 9(4), P136–P137. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.04.078>

- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: A systematic review. *Psychological Medicine*, 36(4), 441–454.
<https://doi.org/10.1017/S0033291705006264>
- Valls-Pedret, C., Sala-Vila, A., Serra-Mir, M., Corella, D., De La Torre, R., Martínez-González, M. Á., ... Ros, E. (2015). Mediterranean diet and age-related cognitive decline: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 175(7), 1094–1103. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1668>
- van Vliet, P., van de Water, W., de Craen, A. J. M., & Westendorp, R. G. J. (2009). The influence of age on the association between cholesterol and cognitive function. *Experimental Gerontology*, 44(1–2), 112–122.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.05.004>
- Vaux, L. M., Ni, R., Rizzo, M., Uc, E. Y., & Andersen, G. J. (2010). Detection of imminent collisions by drivers with Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a preliminary study. *Accident; Analysis and Prevention*, 42(3), 852–858.
<https://doi.org/10.1016/j.aap.2009.07.009>
- Vuorinen, M., Kåreholt, I., Julkunen, V., Spulber, G., Niskanen, E., Paajanen, T., ... Solomon, A. (2013). Changes in vascular factors 28 years from midlife and late-life cortical thickness. *Neurobiology of Aging*, 34(1), 100–109.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.07.014>
- Wadley, V. G., Okonkwo, O., Crowe, M., Vance, D. E., Elgin, J. M., Ball, K. K., & Owsley, C. (2009). Mild cognitive impairment and everyday function: an investigation of driving performance. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 22(2), 87–94. <https://doi.org/10.1177/0891988708328215>

Wang, H.-X., Gustafson, D. R., Kivipelto, M., Pedersen, N. L., Skoog, I., Windblad, B., & Fratiglioni, L. (2012). Education halves the risk of dementia due to apolipoprotein epsilon4 allele: a collaborative study from the Swedish brain power initiative. *Neurobiology of Aging*, 33(5), 1007.e1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.003>

Whelihan, W. M., DiCarlo, M. A., & Paul, R. H. (2005). The relationship of neuropsychological functioning to driving competence in older persons with early cognitive decline. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(2), 217–228.
<https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.07.002>

Whitmer, R., Gunderson, E., Quesenberry, C., Zhou, J., & Yaffe, K. (2007). Body Mass Index in Midlife and Risk of Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Current Alzheimer Research*, 4(2), 103–109.
<https://doi.org/10.2174/156720507780362047>

Yaffe, K., Fiocco, A. J., Lindquist, K., Vittinghoff, E., Simonsick, E. M., Newman, A. B., ... Harris, T. B. (2009). Predictors of maintaining cognitive function in older adults: The Health ABC Study. *Neurology*, 72(23), 2029–2035.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a92c36>

Yamin, S., Stinchcombe, A., & Gagnon, S. (2015). Driving competence in mild dementia with lewy bodies: In search of cognitive predictors using driving simulation. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2015(Mvc).
<https://doi.org/10.1155/2015/806024>

蔵野信. (2002). 肝疾患による二次性脂質異常症. *Journals.Lww.Com*, 16(2), 103–108. <https://doi.org/10.1097/01.WAD.0000020202.50697.df>

10. RINGRAZIAMENTI

Vorrei dedicare questo spazio a chi, con dedizione e pazienza, ha contribuito alla realizzazione di questo elaborato e di questo mio percorso di crescita personale e professionale.

Ringrazio in primis la mia relatrice Dott.ssa Luzzi Simona, che in questi mesi di lavoro, ha saputo guidarmi con suggerimenti pratici, nelle ricerche e nella stesura della tesi.

La ringrazio per avermi introdotta in questo importantissimo studio che potrebbe dare una speranza di normalità a tutti coloro affetti da demenza. Resterà per me un esempio umanamente e professionalmente.

Ringrazio il Prof. Silvestrini Mauro per avermi dato la possibilità di realizzare questa tesi.

Ringrazio la Dott.ssa Valentina Ranaldi per avermi guidata nella parte sperimentale e pratica dello studio, spiegandomi passo dopo passo quello che sarebbe stato il mio ruolo.

Ringrazio la mia famiglia, che ancora una volta si è dimostrata il pilastro portante della mia vita.

Ringrazio i miei amici, i miei compagni di università e tutti coloro che hanno incrociato la loro vita con la mia lasciandomi qualcosa di buono.