

MECCANISMI MOLECOLARI E SINAPTICI IN MODELLI SPERIMENTALI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Paolo Calabresi^{1,2}, Barbara Picconi², Cinzia Costa¹, Massimiliano Di Filippo¹

¹ *Clinica Neurologica, Università di Perugia*

² *IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma*

Introduzione

La comprensione dei meccanismi di base che regolano l'eccitabilità dei neuroni dopaminergici mesencefalici e di come questa sia correlata al rilascio di dopamina (DA) è di importanza fondamentale per comprendere la causa delle disfunzioni del sistema motorio in malattie croniche quali la Malattia di Parkinson (PD).

La progressiva ed irreversibile riduzione della DA è la causa principale dei disordini del movimento che sono caratteristici di questa sindrome: bradicinesia, tremore e rigidità.

Lo striato riceve non solo le fibre dopaminergiche provenienti dalla sostanza nera (pars compacta), ma anche quelle glutammatergiche dalle aree corticali (Calabresi et al., 1996).

Queste ultime giocano un ruolo fondamentale nei processi di sinaptogenesi, mediate dall'azione dell'acido glutammico, neurotrasmettitore eccitatorio, che agisce in particolare sui recettori NMDA importantissimi per i sistemi di plasticità sinaptica.

Negli ultimi anni studi neurofisiologici sui nuclei della base hanno fornito numerose informazioni non solo per quanto concerne l'azione della DA sullo striato, ma anche sugli effetti conseguenti alla sua riduzione (Centonze et al., 2001, 2003).

L'introduzione di modelli animali sperimentali di PD, descritti per la prima volta da Ungerstedt e ottenuti mediante iniezione diretta di tossine che distruggono centri catecolaminergici come la neurotossina 6-idrossidopamina (6-OHDA), hanno permesso un maggiore approfondimento delle condizioni fisio-patologiche che sottendono la malattia di Parkinson (Ungerstedt 1971, a,b).

Tale modello sperimentale infatti, consiste nell'induzione di una lesione unilaterale delle cellule dopaminergiche della sostanza nera mediante iniezione della specifica tossina 6-OHDA.

Tale lesione sperimentale induce una completa denervazione dopaminergica del nucleo striato, condizione che mima la progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici della malattia di Parkinson.

(Schwartz and Huston, 1996).

Alterazione della plasticità sinaptica nei ratti trattati con 6-OHDA

Stimolazioni ripetitive a livello corticostriatale possono indurre in vitro due diversi tipi di plasticità sinaptica "Long Term Potentiation" (LTP) o "Long term Depression" (LTD) (Calabresi et al., 1992 a,b).

Entrambe le forme rappresentano la capacità di memoria e di apprendimento cellulare. Tale processo di apprendimento (LTP) può essere fisiologicamente reversibile, se si applica un protocollo di depotenziamento.

Tale stimolazione permette alla cellula, nella quale è stato indotto l'LTP, di ritornare ad

una fase di pre-apprendimento.

L'LTP e l'LTD sono ritenute alla base dell'apprendimento di varie forme di abilità motorie. Nei ratti trattati con 6-OHDA si è visto che sia l'espressione della long-term depression (LTD) che quella della long-term potentiation (LTP) corticostriatale sono alterate (Centonze et al., 1999).

L'assenza dell'LTD in questi ratti trattati può essere attribuita ad una ridotta attivazione dei recettori dopaminergici durante l'induzione di questa forma di plasticità sinaptica.

Infatti, solo se vengono stimolati contemporaneamente entrambi i recettori D1 e D2 si può ristabilire l'LTD.

Viceversa, l'LTP si può ripristinare solo dopo trattamento cronico con L-Dopa, ciò sta ad indicare che in questi ratti la deplezione di DA porta ad un riarrangiamento neuronale tale da alterare i fisiologici meccanismi che sottendono questo tipo di plasticità sinaptica (Picconi et al., 2003).

La perdita della plasticità sinaptica corticostriatale potrebbe pertanto rappresentare il substrato neuronale alla base dei sintomi motori della MP.

In accordo a tale interpretazione, entrambe le forme di plasticità sinaptica vengono ristabilite in seguito al trattamento del ratto parkinsoniano con l-dopa, precursore della dopamina che rappresenta in trattamento di scelta dei pazienti con MP.

Come atteso, il ripristino della plasticità sinaptica corticostriatale in seguito al trattamento con l-dopa si associa ad un netto miglioramento delle performance motorie dei ratti parkinsoniani mediante 6-OHDA, tuttavia, si accompagna alla presenza di discinesie come si osserva nei soggetti affetti da malattia di Parkinson.

Dalla valutazione dell'effetto dei singoli approcci farmacologici sulle modificazioni sperimentalmente indotte dell'attività elettrica neuronale sarà possibile prevedere gli effetti di nuovi e più efficaci interventi terapeutici delle malattie studiate (Picconi et al., 2002, 2004).

Tali risultati consentiranno, assieme alla migliore comprensione della patogenesi della malattia di traslare le informazioni ottenute in vitro nella più complessa situazione esistente in vivo e dunque di trattare con più efficacia e meno effetti collaterali i pazienti affetti.

BIBLIOGRAFIA

- Calabresi P, Maj R, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G.
Long-term depression in the striatum: physiological and pharmacological characterization.
J Neurosci 1992a;12:4224-4233.
- Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G.
The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to basal ganglia disorders.
Trends Neurosci 1996;19:19-24.
- Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G.
Long-term potentiation in the striatum is unmasked by removing the voltage-dependent blockade of NMDA receptor channel.
Eur J Neurosci 1992b; 4:929-935.
- Centonze D, Grande C, Saulle E, Martin AB, Gubellini P, Pavon N, Pisani A, Bernardi G, Moratalla R, Calabresi P.
Distinct roles of D1 and D5 dopamine receptors in motor activity and striatal synaptic plasticity.
J Neurosci 2003;23:8506-8512.
- Centonze D, Gubellini P, Picconi B, Calabresi P, Giacomini P, Bernardi G.
Unilateral dopamine denervation blocks corticostriatal LTP.
J Neurophysiol 1999;82:3575-3579.
- Centonze D, Picconi B, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P.
Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum.
Eur J Neurosci. 2001;13:1071-1077.
- Picconi B, Centonze D, Hakansson K, Bernardi G, Greengard P, Fisone G, Cenci MA, Calabresi P.
Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia.
Nat Neurosci 2003;6:501-506.
- Picconi B, Centonze D, Rossi S, Bernardi G, Calabresi P.
Therapeutic doses of L-dopa reverse hypersensitivity of corticostriatal D2-dopamine receptors and glutamatergic overactivity in experimental parkinsonism.
Brain. 2004 Jul;127(Pt 7):1661-9.
- Picconi B, Pisani A, Centonze D, Battaglia G, Storto M, Nicoletti F, Bernardi G, Calabresi P.
Striatal metabotropic glutamate receptor function following experimental parkinsonism and chronic levodopa treatment.
Brain. 2002 Dec;125(Pt 12):2635-45.

- Schwarting RKW, Huston JP.
The unilateral 6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research.
Analysis of functional deficits, recovery and treatments.
Prog Neurobiol 1996;50:275-331.
- Ungerstedt U.
Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration
of the nigro-striatal dopamine system.
Acta Physiol Scandinavica 1971b;367:69-93.
- Ungerstedt U.
Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed
by rotational behaviour.
Acta Physiol Scandinavica 1971a;367:49-68.

MODELLI SPERIMENTALI DI INCLUSIONI NEURONALI

Francesco Fornai

*Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa
Laboratorio dei disturbi del movimento, IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)*

Introduzione

La Malattia di Parkinson (MdP) è una malattia degenerativa ad andamento progressivo con sintomi prevalentemente motori e caratteristici.

Dal punto di vista neuropatologico è caratterizzata dalla perdita selettiva dei neuroni dopaminergici nella pars compacta della substantia nigra (SNpc), dei neuroni noradrenergici nel locus coeruleus e dalla presenza di specifiche inclusioni neuronali chiamate corpi di Lewy.

Quantunque le forme familiari della Malattia di Parkinson siano piuttosto rare, la recente descrizione di geni specifici, coinvolti nella patogenesi della malattia ha portato a notevoli progressi sulle cause e sui meccanismi.

Infatti, le forme ereditarie della malattia rimangono un evento raro, tuttavia la descrizione di queste forme ha permesso di individuare alcune tappe biochimiche fondamentali che rappresentano il potenziale bersaglio anche di fattori ambientali quali i pesticidi o alcune sostanze d'abuso.

Queste tappe includono tra le altre, l'inibizione della catena respiratoria mitocondriale e della via enzimatica nota come "sistema ubiquitina-proteasoma" che, se alterate, possono danneggiare la cellula nervosa.

La presenza di caratteristiche inclusioni neuronali, i corpi di Lewy, rappresenta uno dei punti cruciali nello studio di questa patologia.

Questi sono costituiti da aggregati proteici, quindi eosinofili che contengono α -sinucleina (Spillantini et al., 1997) e da proteine correlate al sistema ubiquitina- proteasoma (UP) quali ubiquitina, parkina, ubiquitina-C-idrolasi-L1 (Uch-L1, Liu et al., 2002).

L'approfondimento delle conoscenze di base ha consentito negli ultimi anni di sviluppare modelli di MdP in cui finalmente è possibile ottenere inclusioni neuronali e quindi riprodurre gli aspetti più caratteristici della malattia.

I Modelli sperimentali

A. Modelli tossici

1. Rotenone

Il rotenone è un pesticida usato in agricoltura che inibisce il complesso I mitocondriale. Questo modello permette di riprodurre le caratteristiche della MdP mediante esposizione cronica e sistemica al rotenone tramite l'impianto di pompe osmotiche, che rilasciano, per via endovenosa o sottocute l'agente tossico a basse dosi (2.0–3.0 mg/kg/die).

Dopo circa 1 mese di esposizione, gli animali trattati sviluppano una lesione dopaminergica nigrostriatale e presentano una riduzione del movimento, una postura flessa e in alcuni casi rigidità; inoltre si osserva a livello citoplasmatico dei neuroni nigrali la presenza di inclusioni

contenenti α -sinucleina (Betarbet et al., 2000).

Tuttavia il rotenone può determinare un'azione tossica anche sui neuroni GABAergici, che limita la validità del modello riducendone la selettività (Hoglinger et al., 2003).

Infatti, la concentrazione di rotenone e il grado di inibizione del complesso I risultano uniformi in tutte le aree cerebrali.

Vi sono dati che indicano come la maggiore degenerazione del sistema dopaminergico sia dovuta alla particolare sensibilità di questi neuroni al blocco del complesso I mitocondriale (Greenamyre et al., 2003).

Nel modello del rotenone si ha inoltre una aumentata espressione di α -sinucleina che può diventare insolubile e dar luogo ad inclusi citoplasmatici (Lee et al., 2002).

Tramite inibizione della catena respiratoria mitocondriale, il rotenone produce un'inibizione del sistema ubiquitina-proteasoma (Hoglinger et al., 2003).

Il modello del rotenone è stato il primo modello sperimentale basato sulla esposizione ad un agente ambientale in grado di determinare la formazione di inclusioni in associazione con la comparsa di danno a livello dei neuroni dopaminergici nigrostriatali.

Questo modello trova attualmente un impiego diffuso nello studio delle basi molecolari della formazione di inclusi e del loro legame con i processi di morte cellulare.

2. Somministrazione continua di MPTP

Questa neurotossina causa un blocco a livello della catena respiratoria del complesso I mitocondriale, determinando nell'uomo e negli altri primati una sindrome irreversibile che mima i sintomi neurologici della MdP, quali tremori, rigidità, lentezza dei movimenti, instabilità posturale.

Con questa neurotossina si ottiene una perdita massiva di fibre dopaminergiche nigrostriatali insieme a una deplezione di dopamina ed alla comparsa di un correlato sintomatologico sovrapponibile a quello osservato in corso di MdP, sensibile alla somministrazione di L-DOPA o dopamino-agonisti.

L'uso di questo modello ha così permesso di individuare importanti alterazioni nel metabolismo cellulare correlate a stress ossidativo o a disfunzioni mitocondriali.

L'MPTP somministrato in acuto non è tuttavia in grado di determinare la formazione di corpi di Lewy e la perdita neuronale nel locus coeruleus tipica della MdP (Forno et al., 1986; 1993).

Un recente studio (Fornai et al., 2005) ha evidenziato che gli animali trattati in maniera continua, diversamente da quelli sottoposti ad una somministrazione sporadica, presentano una sindrome parkinsoniana dose-dipendente con formazione di inclusioni contenenti α -sinucleina e riduzione dell'attività del sistema ubiquitina proteasoma.

Inoltre l'infusione continua di MPTP determina un effetto degenerativo anche a livello del locus coeruleus dove i neuroni noradrenergici sopravvissuti presentano inclusioni neuronali contenenti α -sinucleina e ubiquitina.

Questi risultati dimostrano che l'inibizione continua del complesso I mitocondriale incrementa il danno ossidativo e inibisce la funzione del sistema UP, la quale rappresenta la via finale comune nella patogenesi delle sindromi parkinsoniane (Chung et al., 2001; Fornai et al., 2003; Hoglinger et al., 2003; Greenamyre and Hastings, 2004).

3. Inibitori del sistema ubiquitina proteasoma

Il sistema UP è un complesso multienzimatico, ubiquitario che svolge il compito di rimuovere le proteine anomale (Ciechanover et al., 2000).

Esperimenti *in vivo* ed *in vitro* hanno dimostrato che, l'inibizione del sistema UP, tramite somministrazione di lactacistina o epoxomicina (Fornai et al., 2003), produce un quadro analogo a quello della MdP compresa la presenza di inclusioni contenenti α -sinucleina e degenerazione della via nigrostriatale (McNaught et al., 2002a, 2002b; Fornai et al., 2003). Le inclusioni neuronali sono positive anche per la presenza di parkina, E1, ed ubiquitina. Lo stesso fenomeno è stato osservato in colture di cellule PC12 evidenziando un paralle-

lismo tra quanto osservato *in vivo* ed *in vitro*.

Altri dati sperimentali sia *in vivo* che *in vitro* hanno evidenziato che la tossicità indotta dall'inibizione del sistema UP è soppressa dall'inibizione della sintesi di dopamina, mentre è accentuata dalle sostanze in grado di incrementare la disponibilità di dopamina, dimostrando che la riduzione delle capacità proteolitiche del sistema UP sono in grado di determinare sia morte cellulare sia la formazione di inclusi neuronali che sono dipendenti dalla quantità di dopamina (Fig. 1; Fornai et al., 2003).

B. Modelli genetici

I fattori genetici giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo di MdP.

A partire da questi dati si sono sviluppati vari filoni di ricerca che hanno proposto alcuni modelli sperimentali sia *in vivo*, tramite l'utilizzo di animali transgenici, che *in vitro* su colture cellulari transfettate, ampliando ulteriormente le informazioni sulla MdP.

1. Alfa-sinucleina

L' α -sinucleina è una proteina neuronale coinvolta, sia in forma nativa che mutata, in diverse patologie neurodegenerative che per questo possono essere definite sinucleinopatie (Dev et al., 2003).

Le mutazioni puntiformi A53T, A30P e E46K nel gene che codifica per l' α -sinucleina sono correlate alla comparsa di una rara forma giovanile autosomica dominante di MdP (Polymeropoulos et al., 1997; Kruger et al., 1998; Zarranz et al., 2004) mentre la sovraespressione di α -sinucleina nativa nell'uomo, determinata da una triplicazione genica, causa una MdP familiare severa (Singleton et al., 2003; Farrer et al., 2004).

La sovraespressione di α -sinucleina nativa o l'espressione in quantità normali di una forma alterata di per se risulta quindi capace di determinare morte cellulare a livello dei neuroni dopaminergici e di causare disturbi del movimento.

Vari modelli genetici basati sulla sovraespressione di α -sinucleina normale o mutata nel topo, nella *Drosophila* e cellulari hanno confermato il ruolo chiave di questa proteina nella formazione di inclusioni analoghe ai corpi di Lewy (Fig.1, Masliah et al., 2000; van der Putten et al., 2000; Feany and Bender, 2000, Kirik et al., 2002, Stefanis et al., 2001).

2. Parkina

La Parkina sembra agire come ligasi per la proteina ubiquitina E3 che appartiene al sistema UP ed è in grado di identificare proteine anomale e di permettere così al sistema UP di degradarle (Shimura et al., 2000; Chung et al., 2001).

Una compromissione del sistema di riconoscimento e di processazione delle proteine alterate è quindi la causa dello sviluppo di questa forma di Parkinson.

Un modello animale di topo knock-out per la parkina, recentemente sviluppato ha evidenziato da un lato l'assenza di inclusioni neuronali dall'altro, in contrasto con i precedenti studi, l'assenza di alterazioni a livello nigrostriatale, del sistema noradrenergico o deficit cognitivi (Perez and Palmiter, 2005).

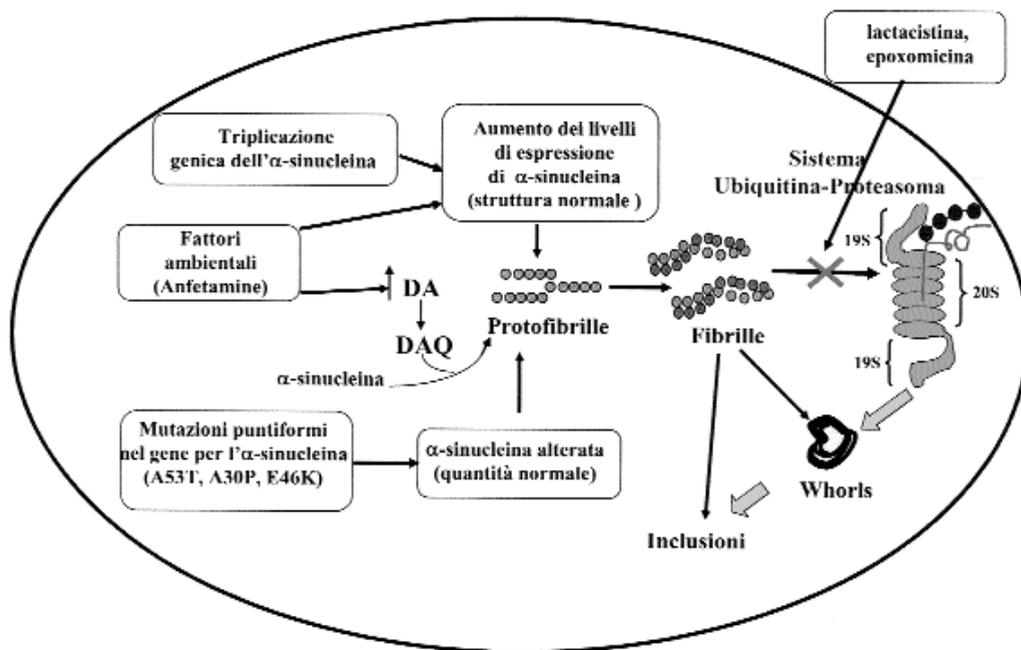
D'altro canto vi sono evidenze scientifiche che maggiori livelli di parkina abbiano un effetto neuroprotettivo riuscendo a sopprimere l'effetto tossico di proteine anomale (Imai et al., 2000).

3. DJ-1

Nei pazienti con MdP sono state osservate due mutazioni nel gene DJ-1, una delezione di alcuni esoni che previene la sintesi della proteina, una mutazione puntiforme (Leu166Pro) che rende la proteina meno stabile e promuove la sua degradazione per merito del sistema UP (Bonifati et al., 2003).

L'uso di topi incapaci a sintetizzare la DJ-1 ha evidenziato come, sebbene i livelli di dopamina in striato e il numero di neuroni nella substantia nigra siano normali, questi animali presentino ridotta mobilità se trattati con anfetamina e, se sottoposti a MPTP, abbiano una maggior perdita di neuroni ed una maggior denervazione a livello striatale. I neuroni di embrioni di topi DJ-1 sono maggiormente sensibili agli stress ossidativi. Questi dati sono confortati dal fatto che se tramite un vettore adenovirale si riporta a livelli normali la sintesi di DJ-1 gli effetti neurodegenerativi si annullano. Anche in animali non mutati si osserva che se, sempre tramite un vettore virale, aumentiamo i livelli di DJ-1 le cellule subiscono minori danni neuronali indotti da MPTP mentre la sovraesposizione di DJ-1 *in vitro* determina una maggior resistenza a stress ossidativi (Kim et al., 2005), confermando il ruolo neuroprotettivo del DJ-1 nei confronti dello stress ossidativo e che una perdita di DJ-1 possa concorrere alla patogenesi della MdP.

Figura1 Fattori genetici ed ambientali convergono nei meccanismi di alterazione del sistema ubiquitina-proteasoma (UP).



La presenza di α -sinucleina mutata o un aumento dei suoi livelli di espressione può inibire il sistema UP e indurre la formazione di inclusi.

Fattori ambientali specifici possono produrre entrambe le alterazioni.

Per esempio, un aumento dei livelli di DA indotto da derivati anfetaminici porta alla formazione di strutture chinoniche (DA-chinoni, DAQ) che interagendo con l' α -sinucleina formano addotti.

Questi alterano l' α -sinucleina che tende ad aggregarsi in protofibrille.

Lo stesso risultato si ottiene quando sempre per effetto dei derivati anfetaminici aumenta la produzione di α -sinucleina.

Le protofibrille di α -sinucleina precipitano e saturano il sistema UP costituendo formazioni multilamellari ("whorls") che evolvono in inclusi citoplasmatici.

Inclusioni citoplasmatiche con caratteristiche simili possono essere indotte anche dall'inibizione diretta del proteasoma (tramite, ad esempio, epoxomicina o lactacistina).

BIBLIOGRAFIA

Betarbert, R., Sherer, T. B., MacKanzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A.V., and Greenamyre, T., 2000, Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease, *Nat. Neurosci.* 3:1301.

Bonifati, V., Rizzu, P., Van Baren, M. J., Schaap, O., Breedveld, G. J., Krieger, E., Dekker, M. C., Squitieri, F., Ibanez, P., Joosse, M., van Dongen, J. W., Vanacore, N., van Swieten, J. C., Brice, A., Meco, G., van Duijn, C. M., Oostra, B. A., and Heutink, P., 2003, Mutations in the DJ1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism, *Science.* 299:256.

Chung, K. K. K., Dawson, V. L., and Dawson, T. M., 2001, The role of the ubiquitin-proteosomal pathway in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders, *Trens.* 24:S7.

Ciechanover, A., Orian, A., and Schwartz, A. L., 2000, Ubiquitin-mediated proteolysis: biological regulation via destruction, *BioEssay.* 22:442.

Conway, K. A., Rochet, J. C., Bieganski, R. M., and Lansbury, P. T. Jr., 2001, Kinetic stabilization of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alphasynuclein adduct, *Science.* 294:1346.

Dev, K. K., Hofele, K., Barbieri, S., Buchman, V. L., and Van der Putten, H., 2003, Part II: a-synuclein and its molecular pathophysiological role in neurodegenerative disease, *Neuropharmacology.* 45:14.

Farrer, M., Kachergus, J., Forno, L., Lincoln, S., Wang, D. S., Hulihan, M., Maraganore, D., Gwinn-Hardy, K., Wszolek, Z., Dickson, D., and Langston, J. W., 2004, Comparison of kindreds with parkinsonism and alpha-synuclein genomic multiplications, *Ann. Neurol.* 55:174.

Feany, M. B., and Bender, W. W., 2000, A *Drosophila* model of Parkinson's disease, *Nature.* 404:394.

Fornai, F., Lenzi, P., Gesi, M., Ferrucci, M., Lazzeri, G., Busceti, C. L., Ruffoli, R., Soldani, P., Ruggieri, S., Alessandri, M. G., and Paparelli, A., 2003, Fine structure and biochemical mechanisms underlying nigrostriatal inclusions and cell death after proteasome inhibition, *J. Neurosci.* 23:8955.

- Fornai, F., Schluter, O. M., Lenzi, P., Gesi, M., Ruffoli, R., Ferrucci, M., Lazzeri, G., Busceti, C. L., Pontarelli, F., Battaglia, G., Pellegrini, A., Nicoletti, F., Ruggieri, S., Paparelli, A., and Sudhof, T. C., 2005,
Parkinson-like syndrome induced by continuous MPTP infusion:
convergent roles of the ubiquitin-proteasome system and α -synuclein,
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102:3413.
- Forno, L., 1996,
Neuropathology of Parkinson's disease,
J. Neuropathol. Exp. Neurol. 55:259.
- Forno, L. S., DeLanney, L. E., Irwin, I., and Langston, J. W., 1993,
Similarities and differences between MPTP -induced parkinsonism and Parkinson's disease.
Neuropathologic considerations, *Adv. Neurol.* 60:600.
- Forno, L. S., Langston, J. W., DeLanney, L. E., Irwin, I., Ricaurte, G. A., 1986,
Locus ceruleus lesions and eosinophilic inclusions in MPTP-treated monkeys,
Ann. Neurol. 20:449.
- Greenamyre, J. T., Betarbet, R., and Sherer, T. B., 2003,
The rotenone model of Parkinson's disease: genes, environment and mitochondria,
Park. Rel. Disord. 9:S59.
- Greenamyre, J. T., and Hastings, T. G., 2004,
Parkinson's-divergent causes, convergent mechanisms,
Science. 304:1120.
- Hoglinger, G. U., Feger, J., Prigent, A., Michel, P. P., Parain, K., Champy, P., Ruberg, M., Oertel, W. H., and Hirsch, E. C., 2003,
Chronic systemic complex I inhibition induces a hypokinetic multisystem degeneration in rats,
J. Neurochem. 84:491.
- Imai, Y., Soda, M., and Takahashi, R., 2000,
Parkin suppresses unfolded protein stress-induced cell death through its E3
ubiquitin-protein ligase activity,
J. Biol. Chem. 275:35661.
- Kim, R. H., Smith, P. D., Aleyasin, H., Hayley, S., Mount, M. P., Pownall, S., Wakeham, A., You-Ten, A. J., Kalia, S. K., Horne, P., Westaway, D., Lozano, A. M., Anisman, H., Park, D. S., and Mak, T. W., 2005,
Hypersensitivity of DJ-1-deficient mice to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
(MPTP) and oxidative stress,
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102:5215.
- Kirik, D., Rosenblad, C., Burger, C., Lundberg, C., Johansen, T. E., Muzyczka, N., Mandel, R. J., and Bjorklund, A., 2002,
Parkinson-like neurodegeneration induced by targeted overexpression
of α -synuclein in the nigrostriatal system,
J. Neurosci. 22:2780.
- Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Yokochi, M., Mizuno, Y., and Shimizu, N., 1998,
Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism,
Nature. 392:605.

- Kruger, R., 2004,
Genes in familial parkinsonism and their role in sporadic Parkinson's disease,
J. Neurol. S6:2.
- Liu, Y., Fallo, L., Lashuel, H. A., Liu, Z., and Lansbury, P. T. Jr., 2002,
The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that affect
alpha-synuclein degradation and Parkinson's disease,
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99:10813.
- Masliah, E., Rockenstein, E., Veinbergs, I., Mallory, M., Hashimoto, M., Takeda,
A., Sagara, Y., Sisk, A., and Mucke, L., 2000,
Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice:
implication for neurodegenerative disorders,
Science. 287:1265.
- McNaught, K. S., Belzair, R., Isacson, O., Jenner, P., and Olanow, C. W., 2003,
Altered proteasomal function in sporadic Parkinson's disease,
Exp. Neurol. 179:38.
- McNaught, K. S., Belzair, R., Jenner, P., Olanow, C. W., and Isacson, O., 2002a,
Selective loss of 20S proteasome alpha-subunits in the substantia nigra pars
compacta in Parkinson's disease,
Neurosci. Lett. 326:155.
- McNaught, K. S., Bjorklund, L. M., Belzair, R., Isacson, O., Jenner, P.,
and Olanow, C. W., 2002b,
Proteasome inhibition causes nigral degeneration with inclusion bodies in rats,
Neuroreport. 13:1437.
- Mizuno, Y., Hattori, N., Mori, H., Suzuki, T., Tanaka, K., 2001,
Parkin and Parkinson's disease,
Curr. Opin. Neurol. 14:477.
- Nichols, W. C., Pankratz, N., Uniacke, S. K., Pauciulo, M. W., Halter, C., Rudolph, A.,
Conneally, P. M., and Foroud, T., 2002,
Linkage stratification and mutation analysis at the parkin locus identifies mutation
positive, Parkinson disease families,
J. Med. Genet. 39:489.
- Oliveira, S. A., Scott, W. K., Martin, E. R., Nance, M. A., Watts, R. L., Hubble, J. P., Koller,
W. C., Pahwa, R., Stern, M. B., Hiner, B. C., Ondo, W. G., Allen, F. H. Jr., Scott, B. L.,
Goetz, C. G., Small, G. W., Mastaglia, F., Stajich, J. M., Zhang, F., Booze, M. W.,
Winn, M. P., Middleton, L. T., Haines, J. L., Pericak-Vance, M. A., and Vance, J. M., 2003,
Parkin mutations and susceptibility alleles in late-onset Parkinson's disease,
Ann. Neurol. 53:624.
- Perez, F. A., and Palmiter, R. D., 2005,
Parkin-deficient mice are not a robust model of parkinsonism,
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102:2174.
- Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B.,
Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S.,
Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C.,
Di Iorio, G., Golbe, L. I., and Nussbaum, R. L., 1997,
Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease,
Science. 276:2045.

Shimura, H., Hattori, N., Kubo, S., Mizuno, Y., Asakawa, S., Minoshima, S., Shimizu, N., Iwai, K., Chiba, T., Tanaka, K., and Suzuki, T., 2000,
Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase,
Nat. Genet. 25:302.

Singleton, A. B., Farrer, M., Jhonson, J., Singleton, A., Hague, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Peuralinna, T., Dutra, A., Nussbaum, R., Lincoln, S., Crawley, A., Hanson, M., Maraganore, D., Adler, C., Cookson, M. R., Muentner, M., Baptista, M., Miller, D., Blacato, J., Hardy, J., and Gwinn-Hardy, K., 2003,
Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease,
Science. 302:841.

Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., and Goedert, M., 1997,
Alpha-synuclein in Lewy bodies,
Nature. 388:839.

Stefanis, L., Larsen, K. E., Rideout, H. J., Sulzer, D., Greene, L. A., 2001,
Expression of A53T mutant but not wild-type a-synuclein in PC12 cells induces
alterations of the ubiquitin-dependent degradation system,
loss of dopamine release, and autophagic cell death,
J. Neurosci. 21:9549.

Testa, C. M., Sherer, T. B., and Greenamyre, J. T., 2005,
Rotenone induces oxidative stress and dopaminergic neuron damage
in organotypic substantia nigra cultures,
Mol. Brain Res. 134:109.

van der Putten, H., Wiederhold, K. H., Probst, A., Barbieri, S., Mistl, C., Danner, S., Kauffmann, S., Hofele, K., Spooren, W. P., Ruegg, M. A., Lin, S., Caroni, P., Sommer, B., Tolnay, M., and Bilbe, G., 2000,
Neuropathology in mice expressing human alpha-synuclein,
J. Neurosci. 20:6021.

Zarranz, J. J., Alegre, J., Gomez-Esteban, J. C., Lezcano, E., Ros, E., Ampuero, I., Vidal, L., Hoenicka, J., Rodriguez, O., Atares, B., Llorens, V., Gomez Tortosa, E., del Ser, T., Munoz, D. G., and de Yebenes, J. G., 2004,
The new mutation, E46K, of a-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia,
Ann. Neurol. 55:164.

PARKINSON CON DEMENZA E DEMENZA A CORPI DI LEWY: ASPETTI CLINICI

Emilia Martignoni

*Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara
Servizio di Neuroriabilitazione e Disordini del Movimento, IRCCS S. Maugeri, Istituto Scientifico
di Veruno (Novara)*

Quadri di demenza associati alla presenza corticale di corpi di Lewy sono tradizionalmente definiti come demenza a corpi di Lewy (DLB) o malattia di Parkinson con demenza (PDD). Circa il 20% dei casi di demenza ad esordio tardivo sono definiti come DLB e la demenza si sviluppa in una larga parte di casi diagnosticati come malattia di Parkinson.

La DLB condivide non solo la fascia di età di esordio- tra i 50 e gli 83 anni- ma anche la sintomatologia con la malattia di Parkinson e con la malattia di Alzheimer, quadri neurodegenerativi di più frequente riscontro.

Infatti la DLB esordisce abitualmente con un decadimento cognitivo o con un parkinsonismo prevalentemente ipocinetico-rigido o con disordini del comportamento, della regolazione cardio-pressoria o della coscienza, mentre le fluttuazioni delle prestazioni cognitive e del livello di coscienza sono tra gli aspetti più caratteristici, insieme alle allucinazioni visive, della fase florida della malattia.

Da un punto di vista operativo, la distinzione rispetto ai casi di malattia di Parkinson viene riferita alla durata del parkinsonismo che può anticipare la demenza, convenzionalmente non superiore ad un anno.

Anche la priorità di esordio, prima il parkinsonismo o prima la demenza, è stata proposta come elemento diagnostico, suscitando qualche perplessità concettuale sulla possibilità di considerare le due forme distinte o come facenti parte di un unico spettro di malattia. Il confronto tra gli aspetti clinici potrebbe aggiungere elementi all'accuratezza diagnostica, individuando identificatori di malattia ed indicatori prognostici, al fine di consentire diagnosi ed interventi terapeutici ed assistenziali adeguati.

Aspetti clinici

I sintomi condivisi tra le due forme cliniche sono: disordini cognitivi, prevalentemente costituiti da alterazioni delle funzioni esecutive, disordini dell'attenzione, fluttuazioni dei sintomi, disturbi psichici, in forma di allucinazioni visive, deliri e depressione, parkinsonismo, parosonnie e responsività ai farmaci.

Disturbi cognitivi

Le considerazioni sui deficit cognitivi scaturiscono da studi di confronto tra persone con PDD o DLB ed altre con malattia di Alzheimer.

Entrambi le forme con demenza e parkinsonismo presentano disturbi visuo spaziali, attentivi ed esecutivi, con un'alterazione della memoria relativamente meno severa rispetto ai pazienti con malattia di Alzheimer (1).

Il disturbo attentivo, caratteristico della DLB, è stato trovato fluttuante solo nella DLB e nel PDD, ma non nella demenza di Alzheimer o nel Parkinson senza demenza, e con fluttuazioni di scarsa entità in casi di pazienti con diagnosi di DLB senza parkinsonismo (2).

Simile appare, nella LDB e nel PDD, l'alterazione delle funzioni esecutive, seppure più marcata nei soggetti con DLB rispetto a quelli con PDD, nei casi con demenza di medio grado (3).

Disturbi psichici

Sintomi psichiatrici sono assai comuni in tutte le forme di demenza, ma allucinazioni e deliri non sono così frequenti nella malattia di Alzheimer come nella LDB e nel PDD, che sembrano condividere profili psichiatrici simili.

Allucinazioni visive e disturbi del pensiero sono riportati nel 60-70% dei pazienti con LDB, similmente a quanto riguarda le allucinazioni nel PDD, che sono riscontrate nel 45-50%, mentre i disturbi del pensiero sono solo nel 15-25% dei pazienti con PDD.

Altri sintomi psichiatrici tipici delle malattie neurodegenerative sono depressione, apatia ed ansia, ma ancora una volta la maggiore frequenza di depressione, rispetto alla malattia di Alzheimer, è riscontrata nel PDD, con valori tra il 42 e 58% e nella DLB, in cui il disturbo dell'umore coinvolge circa il 50% delle persone affette (4).

Parkinsonismo

La presenza di parkinsonismo primitivo è tra i requisiti diagnostici della DLB.

Studi di confronto sulle caratteristiche del parkinsonismo hanno messo in evidenza che le caratteristiche del disturbo motorio sono del tutto simili, o anche più invalidanti, nella DLB rispetto alla malattia di Parkinson, con o senza demenza.

Nella DLB sono state descritte più frequentemente forme simmetriche, con prevalente rigidità e tremore a riposo ridotto, ma le differenze sembrano piuttosto riguardare la instabilità posturale ed i disordini della marcia, sintomi a genesi non dopaminergica, che sembrano più marcati nelle persone con DLB e con PDD, rispetto al Parkinson senza demenza, in cui prevarrebbe invece il tremore.

Seppure non vi siano dati da studi comparativi diretti, la progressione della sintomatologia sembra essere simile nella DLB e nel Parkinson e quindi le differenze riguarderebbero soprattutto la relativa maggiore frequenza di sintomi non dopaminergici e la presentazione simmetrica dei sintomi motori nella DLB (5).

Parasonnia

Il disordine comportamentale del sonno (RBD) correlato alla fase dei rapidi movimenti oculari (REM), è una parasonnia che si manifesta con sogni vividi, spesso a contenuto terrifico, associati ad un comportamento motorio più o meno complesso durante la fase REM.

In pazienti con malattia di Parkinson è stata descritta l'associazione tra RBD e disturbi psichici quali allucinazioni e disordini del pensiero (6), analogamente ai pazienti con LDB (7), indicando anche questo tipo di sintomo tra quelli da valorizzare nel confronto delle forme cliniche caratterizzate da parkinsonismo e disordini cognitivo comportamentali.

Responsività ai farmaci

I pazienti con LDB sembrano essere particolarmente vulnerabili agli effetti antidopaminergici ed anticolinergici dei neurolettici convenzionali, rendendo problematico il trattamento dei sintomi psicotici.

Infatti, quando trattati con i neurolettici convenzionali, sviluppano facilmente o peggiorano i sintomi extrapiramidali e possono incorrere nelle complicazioni potenzialmente fatali dovute ai neurolettici.

Solo i neurolettici atipici più recenti, quetiapina in particolare, sembrano candidati al trattamento delle psicosi nel corso della DLB (8).

Una recente valutazione sulle gravi reazioni ai neurolettici ha confermato la loro elevata prevalenza nella DLB, ma anche nella malattia di Parkinson con e senza demenza (9).

Sembra invece favorevole la risposta agli anticolinesterasici, in grado di migliorare i sintomi cognitivi e psichiatrici sia nei pazienti con DLB che in quelli con PDD, senza indurre variazioni dei sintomi parkinsoniani durante il trattamento, mentre la sospensione induce un peggioramento dei sintomi psichiatrici più marcato nei pazienti con PDD (10). Uno studio sulla risposta in acuto alla levodopa in persone con Parkinson senza e con demenza o LDB ha mostrato una percentuale di miglioramento delle prestazioni motorie simile nei 3 gruppi, ma la proporzione di pazienti con un miglioramento uguale o superiore al 10% era maggiore tra i pazienti con malattia di Parkinson senza demenza rispetto agli altri due gruppi (11), dando una indicazione di minore efficacia della levodopa nella DLB e nel PDD, simile a quella fornita dalla pratica clinica.

Commento

Anche gli aspetti clinici, come quelli neurochimici e neuropatologici, forniscono una discreta sovrapposizione tra le caratteristiche della DLB e del PDD, con differenze per lo più quantitative, a scapito della DLB.

E' comunque da non trascurare la frequente eterogeneità clinica, che include pazienti che esordiscono con il parkinsonismo e svilupperanno la demenza entro un anno, a cui sarà formulata una diagnosi di DLB, mentre altri, che diventeranno dementi entro 5-10 anni, saranno classificati come PDD, ma considerare il tempo dei sintomi motori e cognitivi come variabile principale sembra riduttivo.

Un modello possibile per classificare la DLB e il PDD potrebbe considerare le due forme cliniche come distinte, separate dalla DLB senza parkinsonismo e dal Parkinson senza demenza, o, forse più verosimilmente, come parte di uno spettro che comprende da una parte i corpi di Lewy e dall'altra la neuropatologia della malattia di Alzheimer, o ancora come la progressione dei corpi di Lewy dalle regioni più vulnerabili del tronco cerebrale (malattia di Parkinson senza demenza), alle aree limbiche ed alle aree neo corticali (malattia di Parkinson con demenza), secondo l'ipotesi di Braak sull'evoluzione degli stadi della malattia di Parkinson, senza spiegare però la assai più rapida comparsa della disfunzione cognitiva della DLB rispetto al PDD.

Per rispondere alla domanda se la DLB e il PDD siano una stessa entità clinica (12) occorre aggiungere altri dati, di tipo neuropatologico e neurochimico in particolare, che diano sostegno alle speculazioni che l'osservazione clinica suggerisce.

BIBLIOGRAFIA

1. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al.
Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-24
2. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, et al.
Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002;59:1714-20
3. Cormack F, Aarsland D, Ballard CG, Trovée MJ.
Pentagondrawing and neuropsychological performance in dementia with Lewy bodies, Alzheimer disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:371-7
4. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I.
A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:528-36
5. Burn DJ, Rowan EN, Minett T et al.
Extrapyramidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: a cross-sectional comparative study. *Mov Disord* 2003;18:884-9
6. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R et al.
Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005 Jul 18 [E pub ahead of print]
7. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:146-57
8. Baskys A. Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychiatry* 2004;65 S11:16-22
9. Aarsland D, Perry R, Larsen JP et al.
Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *J Clin Psychiatry* 2005;66:633-7
10. Minett TS, Thomas A, Wilkinson LM et al.
What happens when donepezil is suddenly withdrawn?
An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:988-93

11. Bonelli SB, Ransmayr G, Steffebauer M et al.
L-dopa responsiveness in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease with and without dementia.
Neurology 2004;63:376-8
12. Tsuboi Y, Dickson DW. Dementia wit Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: are they different?
Parkinsonism Relat Disord 2005;11S1:S47-51

I DISTURBI COMPORTAMENTALI NELLA MALATTIA A CORPI DIFFUSI DI LEWY

Alessandro Padovani

Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Unità di Neurologia, Università di Brescia

L'approccio clinico alle demenze ha portato negli ultimi anni a rivolgere una crescente attenzione ai disturbi comportamentali.

Tale attrazione ha molteplici ragioni.

Tra queste il fatto che sono i disturbi comportamentali che incrementano notevolmente i costi diretti ed indiretti delle demenze, determinando da una parte una più precoce istituzionalizzazione e dall'altra un più alto consumo di risorse sanitarie (farmaci, consulenze, ricoveri).

Sicuramente, uno dei motivi di interesse nei confronti dei disturbi comportamentali deriva dalla possibilità di intervenire favorevolmente attraverso specifiche e mirate strategie terapeutiche farmacologiche e non farmacologiche.

Infatti, la ricerca farmacologica ha permesso di avere a disposizione numerosi principi attivi il cui profilo costi-benefici ha reso possibile intervenire efficacemente anche in individui anziani e dementi.

Accanto alle ragioni descritte, il maggior interesse nei confronti dei disturbi comportamentali accanto ad una migliore definizione dei vari quadri nosografici ha reso possibile caratterizzare in modo più preciso i quadri psicopatologici associati alle diverse forme di demenza, ponendo la valutazione comportamentale sullo stesso piano della valutazione cognitiva al fine di una diagnosi differenziale.

Infatti, appare evidente dai numerosi studi trasversali e longitudinali effettuati su casistiche ampie che le varie forme di demenza, in particolare quelle degenerative, si associano oltre che a peculiari pattern di compromissione cognitiva a profili comportamentali specifici in conseguenza alle particolari alterazioni neuropatologiche.

Sebbene studi di confronto tra le varie forme di demenza non siano numerosi e predominano le indagini riguardanti la Malattia di Alzheimer nelle varie fasi e nelle varie forme (PS1, PS2, APP) e l'effetto di particolari genotipi (vedi gene COMT, APOE, HTT), risulta ampiamente condiviso che tra le varie forme di demenza quella che si caratterizza per una elevata prevalenza di alterazioni psicopatologiche è la Demenza a Corpi Diffusi di Lewy (DLB) (Rockwell et al., 2000).

Tale condizione rappresenta probabilmente la seconda causa di demenza degenerativa dopo la Demenza di Alzheimer ma le difficoltà diagnostiche derivanti dalla rilevante eterogeneità clinica nell'ambito delle due forme di demenza (Hohl et al., 2000) hanno fino ad oggi reso problematica la sua individuazione e i dati di prevalenza della Demenza a Corpi di Lewy appaiono non del tutto affidabili.

Peraltro, gli stessi criteri diagnostici sviluppati dal gruppo di McKeith si sono rivelati variabilmente accurati e correlati a difforni valori di sensibilità e specificità (Lopez et al., 2002; Litvan et al., 1998).

Infatti, studi autoptici hanno dimostrato che la concomitanza di alterazioni comportamentali, cognitivi e extrapiramidali, seppure riscontrabile nella maggior parte dei pazienti, non è sempre rispettata e in circa un terzo dei pazienti, i segni extrapiramidali possono essere del tutto assenti.

Non sorprende sulla base di tali difficoltà che ancora oggi numerosi pazienti affetti da Demenza a Corpi Diffusi di Lewy siano erroneamente diagnosticati come affetti da altre forme di Demenza come la Malattia di Alzheimer o la Demenza Vascolare.

Dal punto di vista clinico, i pazienti con DLB di solito si presentano con un quadro psicotico ad evoluzione subacuta, caratterizzato prevalentemente da allucinazioni e deliri (McKeith et al., 2004).

In tale fase i disturbi cognitivi sono lievi e non preminenti, fluttuanti nel tempo.

Tali caratteristiche giustificano il fatto che le alterazioni tendono ad essere interpretate come secondarie rispetto al disturbo comportamentale.

Meno frequentemente, l'esordio può essere caratterizzato da una sindrome parkinsoniana acinetico-rigida simile a quella riscontrata nei soggetti con parkinsonismo vascolare o Parkinson-Plus.

Si tratta di una sindrome extrapiramidale non tremorigena, di solito simmetrica, parzialmente sensibile alla terapia dopaminergica.

Rari sono i segni piramidali e cerebellari, mentre frequenti sono i segni di liberazione frontale e l'ipotensione ortostatica.

Il profilo cognitivo, diversamente da quanto comunemente osservato nei pazienti con M. Alzheimer, è caratterizzato da disturbi dell'attenzione, disturbi visuo-spaziali e alterazioni della critica e giudizio, mentre le abilità mnestiche sono relativamente conservate. Le prestazioni cognitive sono fortemente fluttuanti e possono associarsi a fluttuazione dello stato di coscienza e a sonnolenza diurna.

Tali fluttuazioni si manifestano con estrema variabilità (minuti o ore) dello stato di allerta fino ad uno stato "pseudo-catatonico".

Per quanto riguarda i disturbi comportamentali, l'aspetto più tipico della DLB è rappresentato dalle allucinazioni.

A differenza della Malattia di Alzheimer nella quale la sintomatologia psicotica è rara nelle fasi iniziali e tende a manifestarsi nella fasi più tardive quando la compromissione cognitiva è di grado moderato-severo, nella DLB i sintomi psicotico-allucinatori sono già evidenti nelle fasi precoci.

Le allucinazioni sono prevalentemente visive, dettagliate, spesso ad esordio notturno, ricorrenti, con una prevalenza prossima all'80% durante il corso della malattia.

Forme fruste o minori nella forma di illusioni e sensazioni di una presenza spesso precedono e accompagnano la comparsa di un episodio allucinatorio.

Differentemente da quanto osservato nei pazienti AD, i pazienti DLB riportano una frequenza maggiore di allucinazioni uditive, lamentano un numero maggiore di episodi nella media settimanale, sono maggiormente disturbati dalle loro psicosi e riferiscono una maggiore persistenza dei sintomi psicotici.

Oltre alle allucinazioni, la DLB si associa ad una maggiore frequenza di deliri paranoidi e soprattutto deliri di misidentificazione con valori di prevalenza dal 13 al 75%.

Questi possono manifestarsi sotto varie forme tra le quali le più frequenti sono la sindrome di Capgras (caratterizzata dal convincimento che una persona oppure l'ambiente è stato sostituito da una replica), la misidentificazione di immagini visive (nella quale immagini televisive o fotografiche sono ritenute essere realmente presenti nel contesto del paziente), la misidentificazione di immagini riflesse (nella quale l'immagine riflessa del paziente è ritenuta appartenere ad altra persona).

Analogamente alla Malattia di Alzheimer, particolarmente frequenti nella DLB sono i sintomi depressivi con valori di prevalenza variabili dal 14 al 50%.

Infatti, entrambe le forme di demenza presentano simili dati di prevalenza relativi alla diagnosi di Depressione Maggiore con valori intorno al 20% mentre l'adozione di criteri meno stringenti tale da includere sintomi depressivi minori sembra indicare una frequenza maggiore nei pazienti con DLB.

Inoltre, come per lo stato cognitivo, nei pazienti con DLB la sintomatologia depressiva tende a manifestarsi in modo fluttuante, indipendente dal trattamento in atto, con periodi di relativo benessere alternati a periodi di grave angoscia e frustrazione tali da determinare soprattutto nelle fasi iniziali della malattia tentativi di suicidio.

Relativamente frequente nella DLB è la presenza di ansia (30-40%), spesso sotto forma di ansia libera e generalizzata.

Sebbene non vi siano numerosi dati di comparazione con altre forme di demenza, sulla base dei pochi studi non sono riportati valori di prevalenza diversi con la Malattia di Alzheimer (Ballard et al., 1999).

Infine, uno degli aspetti comportamentali che maggiormente hanno attratto l'attenzione clinica negli ultimi anni è rappresentato dal disturbo del sonno.

Nella DLB, similmente a quanto riportato in altre sindromi extrapiramidali, è stata osservato un'elevata prevalenza (oltre il 50%) di disturbi comportamentali associati al sonno REM (RBD).

Tali disturbi sono caratterizzati da sogni vividi e terrifici associati a comportamenti motori semplici o complessi che si manifestano durante la fase REM.

Secondo alcuni autori tali alterazioni tendono a manifestarsi precocemente prima della comparsa di una franca demenza (Boeve et al., 2003) e si associano ad una maggiore incidenza di psicosi allucinatoria (Amulfi et al., 2000).

In conclusione, sebbene i dati riportati in letteratura siano ancora parziali e imprecisi anche in conseguenza della difficoltà di identificare la DLB rispetto ad altre condizioni come la Malattia di Alzheimer con elevata accuratezza, molti autori sembrano concordare che i disturbi comportamentali sono parte integrante della DLB e che alcuni disturbi quali le allucinazioni, i deliri, la depressione e l'ansia sono più frequenti rispetto a tutte le altre forme di demenza.

Tali considerazioni suggeriscono che a tali disturbi debba essere corrisposta un'adeguata attenzione dal punto di vista diagnostico utilizzando strumenti di valutazione idonei e mirati dal momento che la identificazione di alterazioni comportamentali nelle fasi iniziali di una demenza può essere utile alla diagnosi della DLB.

BIBLIOGRAFIA

Amulf I, Bonnet AM, Damier P, et al.
Neurology, 2000; 55: 281-288

Ballard C, Holmes C, McKeith I et al.
Am J Psychiatry, 1999; 156: 1039-1045

Boeve BF, Silber MH, Parisi JE et al.
Neurology, 2003; 61: 40-5

Hohl U, Tiraboschi P, Hansen LA et al.
Arch Neurol, 2000; 57: 347-51

Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG et al.
Arch Neurol, 1998; 55: 969-78

Lopez OL, Becker JT, Kaufer DI et al.
Arch Neurol, 2002; 59: 43-6

McKeith I, Mintzer J, Aarsland D et al.
Lancet Neurology, 2004; 3: 19-28

Rockwell E, Choure J, Galasko D et al.
Int J Geriatr Psychiatry, 2000; 15: 819-823

Samuels SC, Brickman AM, Burd JA et al.
The Mount Sinai Journal of Medicine, 2004; 71: 55-62

NEUROIMAGING E DISTURBI COMPORTAMENTALI

Gilberto Pizzolato, Marcello Naccarato, Rita Moretti

Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina Clinica e Neurologia, Università di Trieste

Le tecniche di neuroimaging sono state usate nella malattia di Parkinson primariamente per scopi diagnostici e per investigarne i meccanismi patofisiologici.

Per quanto attiene i sintomi non-motori lo studio con tecniche di imaging funzionale (PET, SPECT, fMRI) ha avuto lo scopo di individuare le regioni cerebrali possibilmente coinvolte nella genesi dei diversi sintomi o complessi sintomatologici.

Nei pazienti parkinsoniani possono essere presenti deficit di varie funzioni cognitive, manifestazioni psichiatriche (sindromi depressive, allucinazioni e deliri, sindromi ansiose ed ossessivo-compulsive), disturbi del sonno (insonnia, frammentazione del sonno, sonnolenza diurna, sogni vividi, vocalizzazioni notturne), disturbi della sfera sessuale (riduzione della libido, impotenza, ipersessualità), "disregolazione omeostatica edonistica" caratterizzata dalla tendenza all'abuso e alla dipendenza dai farmaci dopaminergici (1).

Il pattern di alterazioni cognitive più comune nella malattia di Parkinson assomiglia a quanto si osserva in pazienti con lesioni frontali e include alterazioni di funzioni esecutive, quali pianificazione e working memory (2-3).

Queste disfunzioni esecutive si sono dimostrate molto sensibili agli effetti della sospensione controllata della terapia con L-dopa, indicando quindi un prevalente substrato dopaminergico (4).

Tuttavia, le basi neurobiologiche del disturbo cognitivo frontale nella malattia di Parkinson non sono state chiarite completamente.

La perdita di neuroni dopaminergici, che costituisce l'alterazione neuropatologica principale della malattia, interessa in maniera prevalente il tratto nigrostriatale.

Non va però dimenticato che vi è un coinvolgimento anche della via mesocorticale attraverso cui i neuroni dall'area ventrale tegmentale e dalla porzione mediale della sostanza nera pars compacta proiettano alla neocorteccia.

Sono stati proposti due meccanismi patogenetici: un'alterazione della via che dal nucleo caudato proietta alla corteccia frontale attraverso il talamo (5), oppure una ridotta attività dopaminergica nei lobi frontali stessi conseguente alla degenerazione delle proiezioni dall'area ventrale tegmentale (6-8).

Studi di neuroimaging funzionale in cui sono stati esplorati i deficit esecutivi nella malattia di Parkinson hanno fornito evidenze sia di un'alterazione della via nigrostriatale come pure di quella mesocorticale.

E' stata osservata una correlazione inversa tra l'uptake di [¹⁸F]-fluorodopa nel putamen e il grado di compromissione motoria.

Parallelamente, altri studi con [¹⁸F]-fluorodopa-PET hanno dimostrato una relazione tra uptake del tracciante nel caudato e funzioni cognitive (9).

In particolare, in pazienti parkinsoniani non dementi, è stata trovata una correlazione positiva tra attività dopaminergica nel caudato e performance in test di memoria (10). Questi risultati sarebbero quindi consistenti con il modello di alterazioni della via striato-talamo-corticale come correlato anatomico-funzionale dei disturbi cognitivi nel Parkinson. Tuttavia, altri studi con la medesima tecnica hanno fornito risultati contrastanti.

Ad esempio, Broussolle et al. (11) non hanno trovato alcuna correlazione tra uptake striatale del radiotracciante e differenti funzioni cognitive.

Per quanto attiene agli studi in cui è stata misurata l'attività metabolica regionale con [¹⁸F]-FDG-PET oppure la perfusione cerebrale con SPECT, diversi studi hanno dimostrato in

pazienti parkinsoniani alterazioni prevalenti della corteccia parietale, particolarmente evidenti nei pazienti con demenza (12-14).

Questi risultati sono simili a quanto si osserva nell'Alzheimer e sono in contrasto con quanto ci si potrebbe aspettare nella malattia di Parkinson, considerando che i lobi frontali rappresentano il principale target corticale delle proiezioni dei gangli della base.

Nei pazienti parkinsoniani, anche in assenza di deterioramento cognitivo, è possibile osservare sia sindromi depressive maggiori, sia sindromi depressive minori (disturbo distimico), che talvolta compaiono anche alcuni anni prima dei sintomi motori (15).

E' stato osservato inoltre che pazienti con malattia di Parkinson associata a depressione maggiore tendono ad avere una maggiore compromissione delle funzioni cognitive, specie di quelle correlate ad una degenerazione dei lobi frontali.

La dopamina è ritenuta un neurotrasmettitore importante nella fisiopatologia della depressione, in aggiunta a serotonina e norepinefrina.

Studi PET hanno dimostrato una associazione tra livelli metabolici nel caudato e nel lobo frontale e sintomatologia depressiva.

Nella grande maggioranza degli studi, tali deficit erano lateralizzati all'emisfero dominante (16-19).

Per quanto riguarda la fisiopatologia dei disturbi ansiosi nella malattia di Parkinson, gli studi di neuroimaging hanno focalizzato l'attenzione sulla corteccia prefrontale e sull'amigdala, due regioni che proiettano allo striato (20).

E' stato dimostrato un aumentato rilascio di dopamina dalla corteccia prefrontale in situazioni di stress, e uno studio PET in pazienti non parkinsoniani ha dimostrato una associazione tra ridotto uptake di [¹⁸F]-fluorodopa nel caudato e punteggi elevati in test di Personalità che valutano disturbi d'ansia (21,22).

Infine, nei pazienti con malattia di Parkinson, stati psicotici, quali allucinazioni e deliri, e stati confusionali possono essere frequentemente indotti dalla somministrazione della terapia dopaminergica.

Tuttavia tali quadri, già descritti prima dell'introduzione della L-dopa, compaiono, seppur raramente, anche in pazienti non trattati: è dunque verosimile che allucinazioni, deliri e stati confusionali possano rientrare fra le possibili manifestazioni comportamentali della malattia.

Vari fattori sia clinici che demografici sembrano essere in grado di aumentare il rischio di comparsa di tali manifestazioni, così come l'età avanzata, la presenza di un quadro di demenza ed una storia personale di pregresse patologie psichiatriche.

Clinicamente, nei pazienti con malattia di Parkinson, le allucinazioni sono più frequentemente visive, più raramente uditive o tattili; nella maggior parte dei casi sono associate ad uno stato di coscienza integro e ad una partecipazione emotiva molto parziale.

In alcuni pazienti è possibile osservare la comparsa di illusioni, definibili come percezioni distorte di stimoli (usualmente visivi), realmente esistenti.

La comparsa di deliri, cioè false credenze dipendenti da un'erronea interpretazione delle proprie esperienze, è invece meno frequente rispetto alla comparsa delle allucinazioni.

Uno studio SPECT di perfusione ha dimostrato che pazienti parkinsoniani con allucinazioni presentavano un flusso ematico ridotto nel lobo temporale di sinistra, in paragone con soggetti non allucinati (23).

Anche uno studio PET ha valutato possibili correlazioni tra alterazioni metaboliche regionali cerebrali e presenza di allucinazioni visive in pazienti parkinsoniani.

E' stato osservato che il consumo di glucosio era relativamente più elevato nelle aree frontali del gruppo di pazienti con allucinazioni visive.

Il maggior incremento è stato osservato nel giro frontale superiore di sinistra (24-25).

Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, questi dati suggerirebbero quindi un relativo ipermetabolismo frontale come correlato funzionale cerebrale delle allucinazioni visive nella malattia di Parkinson.

BIBLIOGRAFIA

1. Lauterbach EC.
The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders.
Psychiatr Clin North Am. 2004;27:801-825.
2. Bosboom JL, Stoffers D, Wolters ECh.
Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease.
J Neural Transm. 2004;111:1303-1315.
3. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE.
Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease.
The cortical focus of neostriatal outflow.
Brain 1986;109:845– 883.
4. Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, et al.
L-Dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance
in tests sensitive to frontal lobe dysfunction.
Psychopharmacology 1992;107:394–404.
5. Owen A, Doyon J, Dagher A, et al.
Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET.
Brain 1998;121:949–965.
6. Marie R, Barre L, Dupuy B, et al.
Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests
in Parkinson's disease.
Neurosci Lett 1999;260:77–80.
7. Rinne J, Portin R, Ruottinen H, et al.
Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease.
Arch Neurol 2000;57:470–475.
8. Ouchi Y, Kanno T, Okada H, et al.
Presynaptic and postsynaptic dopaminergic binding densities in the nigrostriatal
and mesocortical systems in early Parkinson's disease:
a doubletracer positron emission tomography study.
Ann Neurol 1999;46:723–731.
9. Rinne, J.O., Portin, R., Ruottinen, H., et al.
Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease:
[18F]fluorodopa positron emission tomographic study.
Arch. Neurol. 2000;57, 470– 475.
10. Holthoff-Detto, V.A., Kessler, J., Herholz, K., et al.
Functional effects of striatal dysfunction in Parkinson disease.
Arch. Neurol. 1997;54, 145–150.

11. Broussolle, E., Dentresangle, C., Landais, P., et al.
The relation of putamen and caudate nucleus 18F-Dopa ptake to motor and cognitive performances in Parkinson's disease.
Neurol. Sci. 1999;66, 141–151.
12. Kuhl, D.E., Metter, E.J., Riege, W.H.
Patterns of local cerebral glucose utilization determined in Parkinson's disease by the [18F]fluorodeoxyglucose method.
Ann. Neurol. 1984;15, 419– 424.
13. Peppard, R.F., Martin, W.R., Carr, G.D., et al.
Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia.
Arch. Neurol. 1992;49, 1262– 1268.
14. G. Pizzolato, M. Dam, N. Borsato, et al.
99mTc-HM-PAO SPECT in Parkinson's disease.
J. Cereb. Blood Flow Metab. 1988; 8:S101-S108.
15. Chen JJ.
Anxiety, depression, and psychosis in Parkinson's disease: unmet needs and treatment challenges.
Neurol Clin. 2004;22:S63-90.
16. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, et al.
Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease.
J Nucl Med. 2005;46:227-32.
17. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, et al.
Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease.
Ann Neurol. 1990;28:57– 64.
18. Mentis MJ, McIntosh AR, Perrine K, et al. Relationships among the metabolic patterns that correlate with mnemonic, visuospatial, and mood symptoms in Parkinson's disease.
Am J Psychiatry. 2002;159:746 –754.
19. Steffens DC, Tupler LA, Ranga K, et al.
Magnetic resonance imaging signal hypointensity and iron content of putamen nuclei in elderly depressed patients.
Psychiatry Res. 1998;83:95–103.
20. Davidson RJ.
Anxiety and affective style. role of prefrontal cortex and amygdala.
Biol Psychiatry. 2002;51:68–80.21.
21. Charney DS, Nagy LM, Bremner JD, et al.
Neurobiological mechanisms of human anxiety.
In: Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM, eds.
Neuropsychiatry. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1996:257–286.
22. Laakso A, Wallius E, Kajander J, et al.
Personality traits and striatal dopamine synthesis capacity in healthy subjects.
Am J Psychiatry. 2003;160:904 –910.

23. Okada K, Suyama N, Oguro H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Medication-induced hallucination and cerebral blood flow in Parkinson's disease. *J Neurol* 1999;246:365-368.
24. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, et al. Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. *Mov Disord.* 2004;19:801-816.
25. Mentis MJ, McIntosh AR, Perrine K, et al. Relationships among the metabolic patterns that correlate with mnemonic, visuospatial, and mood symptoms in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry.* 2002;159:746-754.

DISTURBI COGNITIVI E COMPORTAMENTALI: COMPLICANZE PSICHIATRICHE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Fabrizio Stocchi

IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)

Nonostante la maggior parte dei problemi inerenti la malattia di Parkinson (MdP) sia di natura motoria (tremore, rigidità, rallentamento, difficoltà di deambulazione e di equilibrio), le complicazioni "non-motorie" rappresentano comunque un aspetto molto significativo.

Tra queste complicazioni, i disturbi della sfera cognitiva e psichiatrica sono sicuramente quelli che inficiano maggiormente la qualità della vita dei pazienti e della loro sfera sociale e familiare.

Disturbi cognitivi e demenza

I disturbi della sfera cognitiva associati a MdP idiopatica, anche se si manifestano dopo molti anni di malattia, possono sottendere la stessa fisiopatologia della MdP stessa.

Tuttavia, molti pazienti possono presentare una vera e propria coesistenza di MdP e malattia di Alzheimer (AD), mentre in altri causa di demenza è la malattia con Corpi di Lewy (DLB).

In quest'ultimo caso, per fare diagnosi di DLB, i disturbi cognitivi si presentano già nel primo anno di malattia, coesistendo molto precocemente con i sintomi motori extrapiramidali.

Indipendentemente dall'aspetto eziologico, si può stimare che alterazioni della sfera cognitiva possono coinvolgere fino all'80% dei pazienti con MdP, e una franca demenza si verifica approssimativamente nel 30-40% dei pazienti, e cioè con un'incidenza da 4 a 6 volte maggiore rispetto ai controlli.

Diversi fattori sono stati identificati come elementi di rischio per lo sviluppo di un quadro di demenza nella MdP.

Alcuni autori hanno posto l'accento soprattutto sugli anni di malattia, sulla gravità dei sintomi motori, sulla presenza di depressione e sull'eventuale familiarità per demenza.

Altri studi non hanno evidenziato come fattore di rischio l'età del paziente all'esordio della MdP e gli anni di malattia, ma solo la severità della compromissione motoria (soprattutto nella forma acinetico-rigida o nei quadri atipici).

Non è stata inoltre evidenziata nessuna associazione con l'allele apolipoproteina E4, come invece accade nella AD.

Il tipico profilo clinico della demenza nella MdP è quello di una sindrome disesecutiva con compromissione dell'attenzione, modificazioni della personalità e disturbi del comportamento.

I deficit della memoria sono anche frequenti, ma in maniera minore rispetto al AD.

Quando i disturbi cognitivi non sono ancora così eclatanti, è possibile "smascherarli" con l'utilizzo di semplici test eseguibili nel corso della visita (MMSE, STMMMS), che possono servire anche come parametro evolutivo del disturbo stesso.

È importante inoltre valutare l'eventuale presenza di elementi metabolici o tossicologici, soprattutto quando si verificano dei repentini peggioramenti. Infine, è sempre indispensabile riconoscere un sottostante stato depressivo, in quanto elemento peggiorativo del

decadimento cognitivo.

Il trattamento della demenza nella MdP non è molto ben studiato.

È indispensabile la revisione della terapia farmacologica assunta dal paziente, sospendendo ogni tipo di farmaco "non indispensabile", come anticolinergici, selegelina, amantadina, antidepressivi triciclici e sedativi.

I farmaci dopaminergici non solo non migliorano i disturbi cognitivi, ma possono anche peggiorarli.

Per quanto concerne i farmaci utilizzati per i pazienti con AD, quali gli anticolinesterasici, la loro efficacia nella MdP con demenza non è stata ben studiata.

Esistono già da qualche anno numerosi piccoli trial, sia in aperto che in doppio cieco, con donepezil, rivastigmina e galantamina, che supportano un effetto benefico sulla componente cognitiva e comportamentale in questi pazienti.

Un recente studio su una casistica maggiore, doppio cieco verso placebo, ha mostrato una buona efficacia della rivastigmina nei pazienti con MdP e demenza, con un peggioramento dei sintomi extrapiramidali limitato al 10% di essi.

Un analogo ampio studio è in corso con il donepezil.

Psicosi

Nel corso della progressione della MdP, è piuttosto frequente che il paziente manifesti una psicosi; essa può far parte di un sottostante quadro di deterioramento cognitivo o demenza, oppure può essere indotta da farmaci.

In quest'ultimo caso, se il dosaggio del farmaco inducente è particolarmente alto, la psicosi può comparire anche precocemente nel corso della malattia; complessivamente fino al 40% dei pazienti possono manifestare psicosi farmaco-indotte.

La psicosi è generalmente caratterizzata da allucinazioni visive (animali, persone, immagini strane), più frequenti nelle ore serali.

Il paziente molto spesso mantiene una certa lucidità nella percezione allucinatoria, cioè è consapevole dell'irrealtà delle immagini, ma può anche succedere il contrario.

L'altro elemento psicotico tipico dei pazienti con MdP, soprattutto in quelli con compromissione della sfera cognitiva, è il delirio.

Frequente è il delirio di gelosia nei confronti del partner, meno quello con tematiche persecutorie.

La comparsa di allucinazioni e psicosi è un elemento prognostico sfavorevole sulla evoluzione della MdP, con incremento della mortalità.

Quando si valuta e si tratta una psicosi, prima di tutto è importante verificare se sussistono particolari condizioni cliniche secondarie, quali infezioni urinarie.

Poi bisogna attentamente rivalutare tutta la terapia assunta dal paziente.

Tutti i farmaci per la MdP sono potenzialmente responsabili delle psicosi, ed è necessario sospendere, in ordine, anticolinergici, selegelina, amantadina, dopamino-agonisti, inibitori delle COMT (non responsabili di per sé, ma in quanto potenziatori del livello della l-dopa), ed in ultimo rivedere eventualmente il dosaggio della l-dopa stessa.

Ovviamente, il rimaneggiamento della terapia deve anche tener conto dello stato motorio del paziente, che non può essere aggravato incondizionatamente.

È pertanto indispensabile l'aggiunta di farmaci antipsicotici, escludendo i vecchi neurolettici tipici, antagonisti della dopamina, e utilizzando i nuovi farmaci "antipsicotici atipici".

Tra questi, si devono anche escludere olanzapina e risperidone, che comunque determinano un peggioramento dei sintomi extrapiramidali.

Il trattamento di prima scelta rimane la quetiapina e, in seconda linea, la clozapina, seppure quest'ultima maggiormente efficace, ma causa di rari casi di leucopenia.

DDS

Sempre nell'ambito delle psicosi, un aspetto interessante e di recente descrizione è quello

della DDS (dopamine dysregulation syndrome), che seppure di relativa rara presentazione, è caratterizzata da un severo impatto distruttivo sul paziente e sul suo ambiente familiare. Esso include l'assunzione smodata e compulsiva dei farmaci dopaminergici, comportamenti edonistici con ipersessualità, gioco d'azzardo (gambling), ad altri tipi di comportamenti con scarso controllo degli impulsi.

Si stima che la DDS si presenti in circa il 4% dei pazienti.

Il gioco d'azzardo patologico è presente in circa 1% dei pazienti e più spesso nei pazienti trattati con dopamino-agonisti e, fra questi, il pramipexolo sembrerebbe quello più frequentemente associato al gambling.

La fisiopatologia di questi disturbi va ricercata nella disregolazione che si sviluppa all'interno dei gangli della base, a causa della neurodegenerazione.

A questa disregolazione si aggiunge la stimolazione dei recettori dopaminergici del sistema mesolimbico.

Oggi si inizia a prestare molta attenzione a questi problemi.

In questi casi, l'interruzione dei farmaci a rischio può risultare molto difficile e non sempre efficace.

Depressione

La depressione è il più frequente disturbo psichiatrico che accompagna la MdP, responsabile della compromissione delle vita di relazione dei pazienti.

Mentre la depressione maggiore compare in numero limitato di casi, sintomi depressivi da lievi a moderati si riscontrano fino al 40% dei pazienti.

I sintomi depressivi sono prevalenti negli stadi di malattia più avanzati, anche se la relazione con la durata di malattia non è così lineare.

Ci sono casi in cui lo stato depressivo precede di anni l'esordio della sintomatologia motoria.

L'eziologia della depressione nella MdP non è ben chiarita.

È evidente un ruolo della dopamina, norepinefrina e serotonina, studiato sia con tecniche neurochimiche che con neuroimmagini, ma il meccanismo patofisiologico rimane sconosciuto.

Non è semplice nemmeno l'esatta valutazione dei sintomi depressivi nei pazienti con MdP, in ragione dell'overlap di alcuni aspetti delle due patologie (povertà dei movimenti, riduzione della mimica del volto, apatia, insonnia, diminuzione dell'appetito, ecc.). Per quanto riguarda il trattamento della depressione, in alcuni pazienti, soprattutto quelli in una fase iniziale di MdP, già la sola terapia antiparkinsoniana può migliorare la depressione (per alcuni dopamino-agonisti sono stati descritti intrinseci effetti antidepressivi).

Analogamente, se l'evento depressivo è legato a periodi di OFF, la risposta è migliore perfezionando la terapia per la MdP, piuttosto che utilizzando farmaci specifici.

In tutti gli altri casi, la terapia non differisce molto rispetto ai casi di depressione senza MdP.

Quindi, i triciclici e gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI), sono i farmaci generalmente utilizzati, questi ultimi come prima scelta per la minore incidenza di sedazione ed effetti collaterali anticolinergici.

Una volta iniziato il trattamento, è sempre importante monitorare i sintomi motori.

Nei pochissimi casi di depressione grave, non rispondente a farmaci, può essere indicata la terapia elettroconvulsiva.

Ansia

Anche l'ansia è un sintomo psichiatrico molto frequente nei pazienti con MdP.

È addirittura considerata come un fattore di rischio pre-sintomatico per la MdP.

Ma l'aspetto più tipico è la presenza di crisi di ansia nel corso di fluttuazioni motorie (non-motor fluctuation), soprattutto negli stati di OFF.

In questi casi, alcuni studi hanno descritto un'incidenza di ansia nel 66% dei pazienti con fluttuazioni motorie, e di irritabilità nel 52%. In alcuni casi si manifesta con veri attacchi di panico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE.
Pathological Gambling Caused by Drugs Used to Treat Parkinson Disease.
Arch Neurol. 2005 Jul 11
- 2) Menza MA, Golbe LI, Cody RA et al.
Dopamine related personality traits in Parkinson's disease.
Neurology 1993; 43: 505-508
- 3) Maricle RA, Valentine RJ, Carter J, Nutt JG.
Mood response to levodopa infusion in early Parkinson's disease.
Neurology. 1998 Jun;50(6):1890-2
- 4) Agid Y, Arnulf I, Bejjani P, Bloch F, Bonnet AM, Damier P, Dubois B,
Francois C, Houeto JL, Iacono D, Karachi C, Mesnage V, Messouak O,
Vidailhet M, Welter ML, Yelnik J.
Parkinson's disease is a neuropsychiatric disorder.
Adv Neurol. 2003;91:365-70.
- 5) Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, et al.
Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain-stimulation.
N Engl J Med 1999; 340:1476-1480.

I DISTURBI DEL SONNO

Giovanni Fabbrini, Cinzia Aurilia, Matteo Napoletani

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

Definizione clinica

Il sonno è una speciale *attività* del cervello, le cui funzioni principali risiedono probabilmente nel potere ristoratore, nella capacità di conservare energia e di consolidare le recenti acquisizioni.

I disturbi del sonno costituiscono una componente importante, sebbene non ancora completamente codificata, della complessa e varia sintomatologia che caratterizza la Malattia di Parkinson (PD), come testimoniato dal fatto che l'*International Classification of Sleep Disorders* (ICSD) inserisce il Parkinsonismo nel gruppo dei problemi del sonno legati a disturbi medici o psichiatrici.

I disturbi del sonno in corso di PD possono essere suddivisi in insonnie, parasonnie, ed eccessiva sonnolenza diurna.

Le **insonnie** sono disturbi caratterizzati dalla difficoltà nell'iniziare e/o mantenere il sonno. Mentre l'insonnia iniziale è una alterazione comune della popolazione generale anziana, più caratteristica della PD è la frammentazione del sonno con risvegli frequenti e precoci, come dimostrato oltre che dall'anamnesi anche da studi polisonnografici, che hanno evidenziato anomalie sia della macrostruttura del sonno (riduzione dell'efficacia del sonno, aumento del tempo di veglia e di sonno superficiale, e riduzione del sonno REM, spesso per aumento delle latenze del sonno REM) che della microstruttura quali riduzione dei complessi K, aumento degli arousals ed eccessiva attività muscolare fasica e tonica nel sonno REM.

Queste alterazioni possono essere secondarie da una parte ad uno stato di "ipercinesia", caratterizzato da tremore a riposo, aumentata frequenza di ammiccamento oculare, discinesie, distonie degli arti e del volto, sindrome delle gambe senza riposo (RLS) e movimenti periodici degli arti inferiori (PLM); dall'altra dalla bradicinesia che impedisce i normali movimenti nel letto.

Le **parasonnie**, definite come fenomeni indesiderati che si manifestano esclusivamente durante il sonno sono rappresentate nel PD da terrore notturno e sonnambulismo (disturbi dell'arousal), da sonniloquio, crampi notturni e vocalizzazioni (disturbi della transizione sonno-veglia) e da sogni vividi, terrifici, allucinazioni notturne e disturbi del comportamento del sonno REM (RBD, caratterizzati da comportamenti a volte persino pericolosi, che si manifestano per un'interruzione dell'atonìa muscolare tipica del sonno REM, quali epifenomeni di sogni vividi e a contenuto violento).

Le allucinazioni correlate al sonno sono solitamente visive e possono essere ipnagogiche (presentarsi, cioè, all'inizio del sonno) o ipnopompiche (alla fine del sonno); hanno una relazione temporale con episodi di sonno REM sia notturni che diurni e, date le loro somiglianze con le allucinazioni dei pazienti narcolettici, fanno ipotizzare la possibile esistenza di una correlazione fra narcolessia e disturbi del sonno della PD.

L'**eccessiva sonnolenza diurna** (EDS) è una sonnolenza inappropriata e indesiderata durante le ore di veglia.

L'EDS può essere intesa come propensione ad addormentarsi in situazioni di relax, o come sensazione soggettiva di sonnolenza, e la severità del disturbo viene valutata in

base alla frequenza degli episodi di sonno, o del tempo totale di sonno, e comunque per lo più indipendentemente dalla volontà del soggetto di addormentarsi o meno.

Essa va distinta dalla eccessiva fatica diurna, sensazione di stanchezza fisica o mancanza di energia che va tenuta separata dalla depressione, dalla sonnolenza e dalla compromissione motoria che caratterizza clinicamente il PD.

L'interesse per la EDS si è accentuato dopo la documentazione di incidenti stradali, incidenti domestici e infortuni sul lavoro conseguenza di possibili attacchi improvvisi di sonno.

Fisiopatologia dei disturbi del sonno nella Malattia di Parkinson

L'invecchiamento si accompagna ad un fisiologico deterioramento della qualità (soggettiva) del sonno confermato da modificazioni polisonnografiche, ma i pazienti affetti da PD hanno una compromissione maggiore rispetto a controlli di pari età e sesso.

La frammentazione del sonno può creare i presupposti per un carente riposo notturno che si traduce poi in una sonnolenza diurna più o meno marcata.

Le ragioni di questo sonno interrotto sono molteplici: i malati di Parkinson in effetti vanno incontro a frequenti risvegli, in parte per ragioni strettamente connesse con le ripercussioni motorie della patologia stessa (bradicinesia, rigidità, iperreflessia del detrusore vescicale per cui avvertono con elevata e patologica frequenza la necessità di urinare).

Inoltre nella PD si verificano con maggiore frequenza rispetto alla popolazione generale attività motorie notturne complesse e inusuali: mioclonie agli arti; movimenti periodici degli arti nel sonno (PLMS): movimenti ripetitivi, spesso stereotipati, per lo più unilaterali che in genere ricorrono a intervalli di 15-40 secondi durante il sonno n-REM, che consistono nell'estensione dell'alluce associata a flessione dell'anca, del ginocchio e della caviglia; la sindrome delle gambe senza riposo (RLS): sensazione di disagio, a livello delle gambe, difficile da descrivere (ma simile a parestesie/disestesie), associata a uno stimolo compulsivo a muoversi per alleviare la sintomatologia, in uno sfondo di irrequietezza motoria; blefarospasmo all'inizio del sonno; acatisia notturna. (3,4,31).

Nella popolazione dei malati di Parkinson vi è inoltre una maggior incidenza di disordini respiratori, che possono sfociare in sindromi quali le apnee del sonno o la sindrome della resistenza delle vie respiratorie superiori, altri fattori in grado di ripercuotersi negativamente sulla qualità del sonno notturno e in ultima analisi sullo sleep benefit.

I pazienti presentano anomalie polmonari di tipo restrittivo, dovute a un'alterazione intrinseca del controllo della respirazione (e pertanto più frequenti nei pazienti con disfunzioni autonome associate) ma anche a un'alterata funzionalità dei muscoli respiratori con impedimento all'espansione toracica, dovuto alla rigidità.

Possono essere presenti anche anomalie di tipo ostruttivo, quali spasmo o stridore laringeo associati a episodi di on-off e distonia, discinesie diaframmatiche, aritmie respiratorie o dispnea indotte dalla L-dopa (la L-dopa infatti può indurre un'incoordinazione dei movimenti involontari del diaframma, dei muscoli del torace e faringei), disfunzioni delle vie respiratorie superiori con oscillazioni simili al tremore.

Altro fattore in grado di determinare un peggioramento nella qualità del sonno dei parkinsoniani è la depressione.

La depressione maggiore comporta alcuni cambiamenti nell'architettura del sonno: la diminuzione della latenza REM e una sua maggiore densità, la riduzione della durata totale del sonno e della sua efficienza, l'aumento del numero dei risvegli e la diminuzione del sonno SWS.

Il grado di depressione dei parkinsoniani, misurato mediante scale appropriate, correla con diversi disturbi del sonno e d'altra parte la gravità della PD sembra essere l'elemento di maggiore impatto sull'entità della depressione e i disturbi del sonno ad essa correlati. Anche l'ansia, molto comune nei pazienti con PD può altresì contribuire, interferendo soprattutto sulla fase di addormentamento, a peggiorare il sonno.

Patogenesi della eccessiva sonnolenza diurna

Problemi intrinseci alla PD

La modulazione del sistema sonno-veglia è associata alle variazioni della attività di serotonina, noradrenalina, istamina e acetilcolina.

L'inibizione dei neuroni colinergici e istaminergici dovuta all'accumulo extracellulare di adenosina, e dell'area preottica ventrolaterale, è critica per l'induzione del sonno.

Il neuropeptide ipocretina è fondamentale nel mantenere lo stato di veglia perché ha funzione eccitatoria su ciascun gruppo di neuroni contenenti i suddetti neurotrasmettitori, ed una sua deficienza si traduce nella comparsa di narcolessia e cataplessia.

Tuttavia ultimamente l'attenzione posta sull'eccessiva sonnolenza diurna presente nella PD ha riproposto il quesito sul ruolo della dopamina nel controllo di questi circuiti.

D'altra parte la complessità delle influenze di questo neurotrasmettitore nel controllo dello stato sonno-veglia è ancor più evidenziata dall'osservazione apparentemente contraddittoria di un incremento della sonnolenza sia a causa della perdita di cellule dopaminergiche che a seguito della somministrazione di agonisti dopaminergici.

Diversi studi hanno dimostrato l'assenza di correlazione fra entità della compromissione motoria e eccessiva sonnolenza diurna.

La dissociazione fra alterazione dell'arousal state e manifestazioni motorie della malattia ha diverse implicazioni: innanzitutto enfatizza l'importanza dell'integrità dei circuiti dopaminergici nel mantenere la funzione dei meccanismi dell'omeostasi del sonno; inoltre le basi fisiopatologiche della compromissione dell'arousal state talamocorticale, si trovano al di fuori dei circuiti nigro-striatali responsabili delle manifestazioni motorie della Malattia di Parkinson, e forse risiedono nel putamen (almeno il 60% di esse deve andare perduto affinché si possano manifestare alterazioni nel risveglio) nei circuiti striatali associativi ed eventualmente limbici.

Il processo neurodegenerativo che sta alla base delle manifestazioni cliniche della PD potrebbe, in ultima analisi rendersi responsabile, attraverso la compromissione di pattern diversi da quelli nigro-striatali, anche dei disturbi del sonno e in particolare dell'eccessiva sonnolenza diurna.

L'eccessiva sonnolenza diurna è peraltro un sintomo cardine della narcolessia, insieme ai disturbi del sonno notturno e alle manifestazioni patologiche del sonno REM.

Nei pazienti narcolettici, episodi di sonno non desiderati si verificano diverse volte nel corso della giornata, non solo in circostanze che li favoriscono, come per esempio un'attività sedentaria e monotona o un pasto abbondante, ma anche quando il soggetto è totalmente impegnato in un'attività.

La durata dell'episodio può variare da pochi minuti a più di mezz'ora, a seconda che la posizione assunta dal soggetto sia comoda o meno.

Al risveglio, seguito da un periodo refrattario che dura da una a diverse ore, prima che si verifichi l'episodio successivo, i pazienti narcolettici si sentono generalmente riposati.

Oltre ai veri e propri episodi di sonno, è possibile che i pazienti si sentano assonnati in maniera anomala e che trascorrono la giornata in uno sgradevole stato di insufficiente vigilanza che generalmente compromette la qualità delle prestazioni svolte.

Queste caratteristiche, insieme all'osservazione che la levodopa può contribuire a migliorare sensibilmente la sintomatologia diurna dei pazienti narcolettici ha indotto alcuni studiosi a ritenere che alcuni di questi aspetti fossero condivisi dall'eccessiva sonnolenza diurna nella Malattia di Parkinson.

Sono stati descritti, in pazienti parkinsoniani, periodi di SOREMs (alla MSLT) e di interruzione dell'atonía tipica del sonno REM, nonché franchi episodi di RBD che sono, con diversa importanza, abbastanza caratteristici della narcolessia, tanto da non poter escludere l'esistenza nella PD di un disordine "narcolepsy-like", che coinvolgerebbe fino al 40 al 60% dei pazienti parkinsoniani.

Inoltre è stata osservata un'importante relazione fra i pazienti con le caratteristiche più vicine a quelle della narcolessia e un sensibile aumento nell'incidenza delle allucinazioni.

Nella stragrande maggioranza di pazienti parkinsoniani è assente il gene marker della narcolessia (HLA II DOB1-602).

I farmaci

I farmaci utilizzati nel trattamento della PD esercitano un'azione varia e complessa nella genesi dei disturbi del sonno in generale e dell'EDS in particolare.

Se da una parte infatti essi inducono un miglioramento nella condizione motoria notturna del paziente, andando a incidere su quei sintomi che ostacolano un corretto riposo notturno, dall'altra parte possono peggiorare la qualità del sonno interferendo coi sistemi neurotrasmettitoriali di regolazione.

Sin dall'inizio dell'utilizzo dei farmaci dopaminergici la sonnolenza era stata segnalata fra gli effetti collaterali più frequenti.

La questione della EDS e degli sleep attacks ha ricevuto un'enorme attenzione dopo la pubblicazione di casi di incidenti stradali dovuti ad improvvisi attacchi di sonno in pazienti che utilizzavano agonisti dopaminergici.

Le conoscenze attuali sembrano suggerire che la patogenesi della EDS sia complessa e rappresenti una interazione tra fattori endogeni e farmaci dopaminergici, intesa come effetto di classe e non specifico per particolari molecole in quanto riportato con pramipexolo, pergolide, ropinirolo, bromocriptina, lisuride, L-dopa.

Alla luce di quanto esposto si può prudentemente affermare che la PD rappresenta una sorta di condizione predisponente alla sonnolenza che può essere precipitata da fattori concomitanti quali l'uso di farmaci dopaminomimetici o sedativo-ipnotici, disordini del sonno primitivi, depressione etc.

FIBROSI E DISTURBI CORRELATI

Per Odin

Dipartimento di Neurologia, Klinikum-Bremerhaven, Bremerhave (Germania)

Abstract

Gli effetti collaterali di natura fibrotica dovuti al trattamento dopaminergico del malattia di Parkinson (MP) possono manifestarsi sotto forma di fibrosi pleurica, polmonare, pericardica, valvulare cardiaca, retroperitoneale e talvolta muscolo-scheletrica; tali effetti provocano una vasta gamma di sintomi, anche se spesso le complicanze restano asintomatiche.

Recentemente, si sono sollevati alcuni dubbi sull'impiego dei dopamino agonisti (DA) derivati dall'ergot nella MP, nonché sulla possibilità che si verifichino casi di fibrosi delle membrane sierose a livello pleuropolmonare, cardiaco e retroperitoneale.

Nel Regno Unito, tali questioni hanno portato alla pubblicazione di un documento redatto dalla Commissione sulla Sicurezza dei Farmaci (*Committee on Safety of Medicines*, CSM) e dall'Agenzia per il Controllo sui Farmaci (*Medicines Control Agency*, MCA), in cui si indica l'effettiva comparsa di reazioni fibrotiche con l'uso di pergolide e di altri DA derivati dall'ergot.

Questi organismi indicano anche l'opportunità di eseguire con regolarità una serie di esami [radiografia toracica, velocità di eritrosedimentazione (VES) e test della funzionalità renale] nei pazienti con MP in trattamento con DA ergotaminici¹.

Il rischio di fibrosi cardiaca e delle membrane sierose associato ai farmaci derivati dall'ergot è stato evidenziato per la prima volta nel 1966, quando si è osservato un rapporto di causalità tra l'uso della metisergide (un farmaco contro l'emicrania) e la fibrosi retroperitoneale. Più recentemente è stata osservata una correlazione tra la fibrosi delle valvole cardiache e l'uso di pergolide, con 32 casi validi di valvulopatia cardiaca, mentre la prevalenza dei casi di reflusso valvolare attribuibile alla pergolide è dell'ordine del 20% e oltre.

Su una popolazione di 234 pazienti trattati con terapia cronica a base di cabergolina, abbiamo riportato 15 casi di sintomi cardiorespiratori, dei quali solo due presentavano segni di alveolite ed uno di soffio cardiaco.

In un altro studio controllato basato sulle registrazioni ecocardiografiche, nel quale è stato confrontato il trattamento con agonisti derivati dell'ergot rispetto a quelli non ergotaminici, si è osservato come solo l'esposizione alla pergolide (e non alla cabergolina) sia associata a valvulopatia cardiaca.

E' stata osservata un'implicazione dell'attività agonistica sui recettori 5-HT_{2B} della serotonina, ed è interessante notare come la lisuride (un agonista ergotaminico) svolga un'elevata azione antagonista presso tali recettori, mentre il ropinirolo, e soprattutto il pramipexolo e la rotigotina, sono caratterizzati da un'attività agonistica trascurabile.

In un database nazionale contenente le segnalazioni di reazioni fibrotiche, si può osservare anche la presenza di occasionali reazioni fibrotiche associate a farmaci non ergotaminici, la cui frequenza e prevalenza sono tuttavia ben inferiori a quelle provocate dagli agonisti derivati dall'ergot (soprattutto la pergolide).

Nella pratica clinica, non esiste ancora una base di chiare evidenze che possa orientare il medico relativamente al rischio reale di reazioni fibrotiche associate agli agonisti dopaminici – soprattutto a quelli derivati dall'ergot – ed è quindi necessario utilizzare un approccio pragmatico fondato sul buon senso.

BIBLIOGRAFIA

1. Bana DS, MacNeal PS, LeCompte PM, Shah Y, Graham JR.
Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide therapy.
Am Heart J. 1974;88:640-655.
2. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Goldstein J, Perdaens C, Schoors D.
Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated
with high-dose pergolide.
Neurology. 2003;61:859-861.
3. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al.
Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive
valvular heart disease.
Lancet. 2004;363:1179-1183.
4. Chaudhuri KR, Dhawan V, Basu S, Jackson G, Odin P.
Valvular heart disease and fibrotic reactions may be related to ergot dopamine
agonists but non-ergot agonists may also not be spared.
Mov Disord. 2004;19:1522-1523.
5. Dhawan V, Medcalf P, Steige F, et al.
Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects
in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's disease patients
treated with cabergoline.
J Neural Transm. 2005; 112:661-668.

DISCINESIE E FLUTUAZIONI MOTORIE

Angelo Antonini, Roberto Cilia, Ioannis Isaias

Centro Parkinson, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

Abstract

Un ruolo potenziale dei dopamino agonisti nel trattamento della malattia di Parkinson fu evidenziato da Cotzias nel 1970 quando venne pubblicato un primo lavoro che dimostrava simili effetti clinici tra levodopa ed apomorfina (1).

I dopamino agonisti hanno potenziali vantaggi rispetto alla levodopa.

Non richiedono trasformazione in una forma attiva e il loro assorbimento non è dipendente dallo svuotamento gastrico o dalla presenza di aminoacidi nella dieta.

Inoltre hanno un'emivita più lunga e quindi in teoria possono garantire una stimolazione dopaminergica continua.

Ad oggi sono quattro i dopamino agonisti più comunemente usati nella pratica clinica in Italia: pergolide, ropinirolo, cabergolina e pramipexolo.

Nonostante esistono differenze nell'emivita e nel profilo di attivazione recettoriale tra questi farmaci essi hanno un'efficacia clinica piuttosto simile sebbene non siano disponibili ad oggi studi randomizzati doppio-cieco di confronto.

Differenze nell'emivita possono condizionare la compliance del paziente al trattamento farmacologico.

La qualità di vita del paziente con malattia di Parkinson in fase avanzata è compromessa dalla presenza di complicazioni motorie che includono:

- a) fluttuazioni motorie caratterizzate dalla presenza di periodi (ore o minuti) di buona motilità alternati con periodi di risposta ridotta o inefficace in cui si ripresentano i principali sintomi parkinsoniani.
Possono essere prevedibili e presentarsi all'inizio (*delayed on*) o alla fine della dose (*wearing off*) oppure essere imprevedibili (*random on-off*)
- b) movimenti involontari a loro volta distinguibili in discinesie e distonie

Molto spesso il paziente presenta contemporaneamente fluttuazioni motorie e movimenti involontari.

Le cause che contribuiscono alla comparsa di questa anormale risposta terapeutica sono prevalentemente legate alla progressiva degenerazione del sistema dopaminergico nigro-striatale.

Tuttavia alterazioni post-sinaptiche secondarie all'uso di una "eccessiva" dose cumulativa di levodopa sono state suggerite come fattore predisponente.

Le complicanze motorie compaiono con un'incidenza media del 5-10%/anno, e rappresentano sicuramente la maggior causa di disabilità dei pazienti parkinsoniani dopo 10 anni di malattia.

Le strategie farmacologiche che si utilizzano per il trattamento di pazienti con malattia Parkinson avanzata e complicata sono basate essenzialmente sull'ottimizzazione delle dosi di levodopa, sull'associazione con farmaci che possano consentire una maggiore e più costante biodisponibilità, sull'associazione o incremento dei dopamino agonisti o infi-

ne sull'utilizzo di prodotti come l'amantadina che possono interferire con altri meccanismi neurotrasmettitoriali.

Levodopa

Se nella fase iniziale di malattia la risposta alla levodopa è soprattutto di lunga durata e quindi legata non tanto al numero quanto al dosaggio della singola somministrazione, nel paziente complicato è soprattutto la risposta di breve durata ad essere determinante. La presenza di una correlazione temporale tra assunzione del farmaco e risposta motoria, costringe il neurologo ad ottimizzare lo schema terapeutico con un maggior frazionamento del dosaggio ed una riduzione degli intervalli interdose.

In genere nei pazienti con malattia complicata si privilegia l'utilizzo di formulazioni di levodopa a pronto assorbimento.

L'utilizzo della levodopa a rilascio prolungato può essere considerato per un controllo dello *wearing-off* soprattutto nelle prime fasi.

Con l'avanzare della malattia invece la ridotta biodisponibilità e la maggiore imprevedibilità dell'assorbimento di queste formulazioni può rappresentare un problema per il paziente.

Fenomeni quali la *delayed response* (specie post-prandiale) o i *random on-off* possono essere espressione di una ridotta disponibilità della levodopa plasmatica e cerebrale. Per questo è necessario correggere in questi pazienti tutti i fattori responsabili di un inadeguato apporto periferico di levodopa quali:

- dosaggio insufficiente
- rallentato svuotamento gastrico
- competizione degli aminoacidi aromatici di origine alimentare per l'assorbimento intestinale ed il trasporto attraverso la barriera emato-encefalica.

Ad esempio accorgimenti quali l'assunzione di levodopa a digiuno prima del pasto, l'uso di formulazioni liquide e l'uso di un regime alimentare basato su pasti piccoli e frequenti altamente digeribili con un'eventuale spostamento delle proteine alla sera possono consentire un migliore assorbimento del farmaco.

Inibitori delle COMT

L'uso di farmaci inibitori delle COMT, quali l'entacapone, può ridurre le fluttuazioni motorie attraverso un prolungamento dell'emivita della levodopa e quindi rendendo più stabile e meno pulsatile la stimolazione dopaminergica.

L'entacapone viene somministrato alla dose di 200 mg con ogni somministrazione di levodopa.

Nel caso in cui si verifichi un aumento delle discinesie è necessario ridurre la dose della levodopa stessa del 15-25%.

Dopamino agonisti

I dopamino agonisti sono stati inizialmente sviluppati proprio per il trattamento della malattia di Parkinson avanzata come aggiunta e/o parziale sostituzione della levodopa. Negli ultimi anni il loro utilizzo è stato valutato come terapia iniziale in alternativa alla levodopa stessa.

Numerosi studi hanno infatti indicato che pazienti trattati precocemente con dopamino agonisti presentano un'incidenza di complicanze motorie inferiore a quelli che iniziano con levodopa (6,7) anche se critiche riguardo l'interpretazione di questi dati sono state recentemente sollevate (8).

In generale può essere affermato che tutti i dopamino agonisti possono consentire una riduzione dei fenomeni di *off* e, attraverso una riduzione della levodopa associata, delle discinesie.

Questo dato è stato dimostrato da studi con bromocriptina, pergolide, cabergolina, ropinirolo e pramipexolo.

Non esistono studi controllati soddisfacenti di confronto tra diversi dopamino agonisti eccetto per bromocriptina (inferiore in alcuni items) per cui al momento essi sono considerati equivalenti.

Ciononostante può essere utile nei pazienti con Parkinson complicato passare da un dopamino agonista ad un altro utilizzando dosaggi equivalenti.

In assenza di effetti collaterali il dopamino agonista dovrebbe essere somministrato in questi pazienti alla dose massima consentita.

LE BASI MOLECOLARI DELL'APPRENDIMENTO E DELLA MEMORIA

Ferdinando Nicoletti^{1,2}, **Valeria Bruno**^{1,2}, **Laura Calò**¹, **Daniela Melchiorri**¹

¹ Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università di Roma "La Sapienza"

² IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)

L'induzione del processo di apprendimento associativo e l'espressione della memoria riflettono modificazioni "attività-dipendente" delle sinapsi eccitatorie ed inibitorie del Sistema Nervoso Centrale, e sono riconducibili ai meccanismi di base che regolano la "plasticità sinaptica".

La rievocazione di un'esperienza sensoriale o la corretta programmazione delle procedure motorie dipende dalla capacità di generare un segnale su un rumore di fondo ("signal-to-noise") che deriva da un duraturo (a volte permanente) potenziamento o indebolimento della funzione sinaptica.

Sia il potenziamento che la depressione a lungo termine dell'attività sinaptica (denominate rispettivamente "long-term potentiation" o LTP e "long-term depression" o LTD) possono essere indotte sperimentalmente stimolando ad alta o bassa frequenza vie afferenti di natura eccitatoria.

L'LTP è classicamente indotta nelle cellule piramidali dell'area CA1 (Settore di Sommer) del Corno d'Ammon stimolando ad alta frequenza le collaterali di Schaeffer, che proiettano dall'area CA3 (regione inferiore) all'area CA1.

La stimolazione a bassa frequenza dello stesso fascio di fibre produce invece LTD nelle cellule piramidali dell'area CA1.

La soglia di stimolazione che demarca la transizione tra LTD e LTP è denominata "punto " e varia a seconda del tipo di sinapsi, dello stadio di sviluppo, e della "storia funzionale" della sinapsi.

Le modificazioni del punto " definiscono la "metaplasticità", cioè la plasticità della plasticità sinaptica.

Le modificazioni attività-dipendente della funzione sinaptica dipendono in larga misura dall'attivazione dei recettori per il glutammato, il principale neurotrasmettitore eccitatorio del Sistema Nervoso Centrale.

I recettori per il glutammato si dividono in "ionotropici" e "metabotropici".

I recettori ionotropici formano canali ionici di membrana permeabili ai cationi mono- e bivalenti (Na^+ e Ca^{2+}) e sono a loro volta suddivisi in recettori AMPA, NMDA e kainato dal nome del ligando farmacologico che li attiva selettivamente.

I recettori metabotropici sono accoppiati a proteine G e formano una famiglia di 8 sottotipi (denominati mGlu1-8) suddivisi a loro volta in 3 sottogruppi sulla base dell'omologia di sequenza, del profilo farmacologico e dei meccanismi di traduzione del segnale. Al primo gruppo appartengono i recettori mGlu1 e mGlu5, che sono accoppiati all'idrolisi dei polifosfoinositidi.

La loro attivazione produce la formazione di inositol-1,4,5-trisfosfato e diacilglicerolo, due secondi messaggeri che rispettivamente promuovono il rilascio di Ca^{2+} dai depositi intracellulari ed attivano la protein chinasi C.

I sottotipi recettoriali del secondo gruppo (mGlu2, mGlu3) e del terzo gruppo (mGlu4, mGlu6, mGlu7, mGlu8) sono accoppiati a proteine Gi in sistemi di espressione eterologa. La loro attivazione produce una riduzione della concentrazione intracellulare di cAMP. I recettori AMPA ed i recettori NMDA sono i principali artefici dell'induzione dell'apprendimento associativo e della formazione della memoria.

Nella maggior parte delle sinapsi, i recettori AMPA formano canali permeabili al Na^+ ed impermeabili al Ca^{2+} per la presenza di una particolare subunità recettoriale (denominata GluR2) che contiene un residuo di arginina carico positivamente nella porzione del recettore che forma la parete del canale ionico.

I recettori NMDA sono invece permeabili al Ca^{2+} , ma la loro attività è tonicamente inibita dagli ioni Mg^{2+} , che vengono intrappolati all'interno del canale ionico.

L'attivazione dei recettori NMDA è resa possibile dalla depolarizzazione di membrana, che rimuove gli ioni Mg^{2+} dal canale ionico.

E' quanto si verifica durante l'induzione dell'apprendimento associativo, in cui uno stimolo non-condizionato (stimolo di rinforzo) in grado di depolarizzare la spina dendritica permette di apprendere lo stimolo condizionato.

Gli ioni Ca^{2+} che permeano attraverso il canale NMDA promuovono una serie di eventi intracellulari incentrati sull'attivazione di protein chinasi e/o di protein fosfatasi.

La prevalenza dell'attività delle protein chinasi produce LTP mentre la prevalenza dell'attività delle protein fosfatasi produce LTD.

L'attivazione di protein chinasi A, protein chinasi C e protein chinasi Ca^{2+} -calmodulina-dipendente di tipo II produce la fosforilazione di residui di serina e tronina dei recettori AMPA, che divengono maggiormente attivi e maggiormente espressi sulle membrane. Ciò determina una maggiore risposta nei confronti dello stimolo condizionato, che viene dunque "identificato" rispetto agli stimoli afferenti e quindi "memorizzato".

L'attivazione delle protein fosfatasi riduce invece l'attività dei recettori AMPA e ne promuove i processi di internalizzazione indebolendo la funzione sinaptica e producendo LTD. L'espressione di LTP ed LTD è anche mediata da meccanismi trans-sinaptici che coinvolgono gli assoni afferenti alla spina dendritica che è sede del processo di apprendimento. Tali meccanismi richiedono l'intervento di "messaggeri retrogradi" che, invertendo il traffico della comunicazione sinaptica, si trasferiscono dalla spina dendritica all'assone attraversando le membrane cellulari.

Tra i possibili messaggeri retrogradi sono chiamati in causa il monossido di azoto radicale (radicale NO, denominato impropriamente "ossido nitrico", l'acido arachidonico, ed una nuova famiglia di molecole denominate "endocannabinoidi").

Gli endocannabinoidi si comportano come il 9-tetraidrocannabinolo (il principio attivo della canapa indiana) attivando i recettori CB1 nel Sistema Nervoso Centrale.

I due principali endocannabinoidi prodotti dalle cellule nervose sono l'anadamide (arachidoniletanolamide) ed il 2-arachidonilglicerolo (2AG).

Il 2AG prodotto all'interno della spina dendritica durante l'induzione dell'apprendimento associativo attraversa la membrana cellulare ed attiva i recettori CB1 localizzati sui terminali degli interneuroni GABAergici inibitori riducendo il rilascio di GABA.

Tale meccanismo contribuisce a potenziare l'attività delle sinapsi eccitatorie ed a generare un favorevole rapporto "signal-to-noise".

E' possibile che la riduzione delle funzioni cognitive indotta dal consumo di canapa indiana derivi dalla presenza di 9-tetraidrocannabinolo che attiva i recettori CB1 localizzati sui terminali eccitatori che rilasciano glutammato.

L'induzione dell'LTP e dell'LTD dipende anche da altri recettori che interagiscono funzionalmente con i recettori NMDA ed AMPA nello stesso territorio sinaptico o regolano il rilascio di glutammato e GABA dai terminali nervosi.

Tra questi, i recettori mGlu5 sono fisicamente associati ai recettori NMDA per mezzo di una catena di proteine "scaffolding" e la loro attivazione contribuisce ad ottimizzare la funzione dei recettori NMDA nell'induzione dell'LTP.

L'attivazione isolata dei recettori mGlu1 e -5 può peraltro produrre LTD, come ripetutamente osservato in preparazioni di ippocampo in vitro esposte ad agonisti recettoriali.

I recettori mGlu2/3 localizzati sugli assoni eccitatori riducono il rilascio di glutammato contribuiscono ai meccanismi di espressione nell'LTD.

L'attività dei recettori NMDA e la regolazione della plasticità sinaptica dipendono anche da alcuni recettori di membrana denominati "Eph".

Tali recettori, provvisti di attività tirosin chinasi, sono attivati dalle efrine, molecole transmembranaliche che svolgono un ruolo fondamentale durante lo sviluppo ontogenetico. Recenti evidenze indicano che i recettori Eph ed i loro ligandi interagiscono funzionalmente con i recettori NMDA e con i recettori mGlu del primo gruppo, e partecipano ai meccanismi di induzione dell'LTP/LTD ed alla regolazione dei recettori AMPA nelle membrane sinaptiche.

I meccanismi descritti operano nella maggior parte delle sinapsi del Sistema Nervoso Centrale e sottendono la formazione di diverse forme di memoria, quali la memoria spaziale (nel corno 'Ammonio), la "memoria di dolore" (nelle corna posteriori del midollo spinale), la memoria degli aspetti emozionali delle sensazioni (nell'amigdala), la memoria dei rewards (nelle stazioni del sistema meso-limbico), la memoria delle abitudini motorie ("habit memory" nel neostriato), la memoria delle procedure motorie (nel cervelletto) e la memoria olfattiva (nei bulbi olfattivi).

Le modificazioni a lungo termine dell'efficienza sinaptica nel neostriato (nucleo caudato e putamen) sono all'origine dell'apprendimento motorio e dell'"habit memory", e la flessibilità della plasticità sinaptica in questa sede permette che le abitudini motorie si adattino alle modificazioni dell'ambiente esterno.

È verosimile che l'"habit memory" sia alterata in condizioni patologiche che si traducono nell'esecuzione compulsiva di movimenti a finalistici e stereotipati, quali la corea di Huntington, la sindrome di Gilles de la Tourette, e le discinesie osservate in corso di trattamento con L-DOPA o con neurolettici.

Modificazioni patologiche della plasticità sinaptica nello striato sono anche all'origine dell'uso compulsivo di sostanze psicotrofici e di altre sostanze d'abuso nelle fasi avanzate della tossicodipendenza.

I meccanismi trans-sinaptici coinvolti nella formazione dell'LTP e dell'LTD nel neostriato sono stati chiariti da una serie di eleganti studi che hanno come protagonista il gruppo di ricerca di Paolo Calabresi (Università di Roma Tor Vergata - IRCCS Santa Lucia - Università di Perugia).

L'induzione dell'LTD nelle sinapsi cortico-striatali è mediata da un aumento del Ca^{2+} intracellulare, e richiede l'attivazione dei recettori mGlu1 e dei recettori D1 e D2 per la dopamina.

Per contro, l'induzione dell'LTP nelle stesse sinapsi è mediata dall'attivazione dei recettori NMDA, richiede la co-attivazione dei recettori D1, mGlu1 e mGlu5, ma è modulata negativamente dall'attivazione dei recettori D2.

Lo studio della plasticità sinaptica nello striato offre nuovi spunti per il trattamento sintomatico di patologie extrapiramidali e per la prevenzione degli effetti avversi di farmaci che interagiscono con i recettori dopaminergici.

PARKINSONISMO E DEMENZA

Marco Onofri, Astrid Thomas, Laura Bonanni, Annalisa Luciano, Francesca Ansellotti, Sara Varanese

Neurophysiopathology, Movement Disorders Center, Department of Oncology and Neuroscience, University "Gabriele D'Annunzio" Chieti-Pescara, and Aging Research Center, Ce.S.I., "Gabriele D'Annunzio" University Foundation, Chieti-Pescara

La demenza nella Malattia di Parkinson (PDD) è un recente argomento di discussione, perchè la sua classificazione come un'entità simile alla Demenza a Corpi di Lewy (LBD) appare ancora controversa.

Aspetti clinici specifici della LBD, definiti dai Consensus Criteria, comprendono un declino cognitivo accompagnato da fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive, parkinsonismo, ipersensibilità ai neurolettici, frequenti sincopi e cadute.

Non riportato nel Consensus ma di rilevante importanza è l'occorrenza del Disordine del Comportamento nel Sonno REM (RBD) e di SOREM con cataplessia.

Pochi studi hanno descritto le caratteristiche della PDD, mostrando che le alterazioni visuo-spaziali e i sintomi disesecutivi sono una caratteristica comune di PDD e di LBD, ma l'occorrenza di fluttuazioni cognitive viene descritta solo in uno studio; l'incidenza delle sincopi non è stata ancora studiata, l'ipersensibilità da neurolettici è stata descritta aneddoticamente, non ci sono studi con la scintigrafia con la sodimetil guarridina.

Benchè il REM Sleep Behaviour Disorder (Boeve BF 2001) o le allucinazioni si verifichino nella Malattia di Parkinson (MP) non ci sono descrizioni sulla variazione di incidenza nella PDD.

Reviews recenti indicano una prevalenza del 15-40% per la demenza nei pazienti parkinsoniani con età superiore ai 65 anni (Lennox BR e Lennox GG, 2002).

Il rischio per lo sviluppo di demenza è aumentato se l'esordio del Parkinson è in età avanzata, se c'è storia familiare di demenza, se i sintomi sono iniziati bilateralmente, se c'è stato un episodio confusionale all'inizio della terapia con L-Dopa, se il livello culturale del paziente è basso (ridotta scolarità).

I disordini cognitivi più comuni nella MP sono nell'ambito della velocità dei processi mentali (bradifrenia) delle funzioni esecutive e visuo-spaziali, della memoria, soprattutto del richiamo della memoria (Lennox BR e Lennox GG, 2002).

Il declino cognitivo nella MP principalmente interessa le funzioni frontali, con rallentamento della produzione verbale, riduzione dell'attenzione, incapacità di astrazione e critica, ridotte capacità di giudizio: la maggior parte degli autori identifica una "Sindrome disesecutiva" in cui le capacità adattative a nuovi contesti, di risolvere problemi e di generare ed elaborare nuovi concetti o comportamenti e di programmare l'esito delle proprie azioni appare specificamente alterata (Cahn-Weiner DA et al., 2002).

Il deficit si riflette in disturbi visuospatiali, evidenziabili nei test di disegno copiato, nelle matrici di Raven nel disegno di blocchi e nel completamento della WAIS: la memoria non sembra specificamente alterata ma la riduzione dell'attenzione determina rallentamento delle capacità di apprendimento, con alterazioni del richiamo della memoria a breve termine nei compiti che includono interferenze di stimoli supplementari.

Sono inoltre frequentemente segnalati dei deficit della memoria episodica (cioè della memoria organizzata in una rappresentazione storica degli eventi) mentre nei pazienti affetti da MA il deficit mnesico principale sarebbe evidenziabile nel "delayed recall" (richiamo a breve distanza di tempo dallo stimolo).

I Gangli della base sono fondamentali per l'elaborazione in parallelo delle informazioni

sensorimotorie, ed i pazienti affetti da MPI sembrano avere ridotte capacità di elaborare stimoli sensoriali presentati simultaneamente.

La Sindrome disesecutiva non è presente soltanto nella Malattia di Parkinson (Van Spaendonck KP et al., 1996) ma anzi è più evidente nelle altre forme di Parkinson-Plus, come la Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP) (Pillon B et al., 1995).

Nell'Atrofia Multisistemica (MSA), i pazienti con MSA sono per lo più indifferenti alla loro condizione clinica, in contrasto con la preoccupazione per la compromissione motoria dimostrata dai pazienti parkinsoniani, inoltre mentre le manifestazioni depressive dei pazienti parkinsoniani migliorano una volta instaurata la terapia con L-Dopa, nei pazienti con MSA, nonostante che la terapia determini un miglioramento in oltre un terzo dei casi, non si evidenziano modificazioni del quadro affettivo (Fetoni V et al., 1999).

Nella Degenerazione Cortico-Basale Ganglionare (DCBG) il declino cognitivo è tardivo, come anche il disordine motorio: compare precocemente invece un'aprassia molto caratteristica, inizialmente ideomotoria quindi melocinetica (Cummings JL et al., 2000). I pazienti sono in grado di riconoscere i gesti simbolici, ma non sono in grado di eseguirli neanche copiando l'esaminatore.

Il disordine sembra correlabile alla atrofia della Corteccia parietale, ed alla lesione dell'Area supplementare motoria.

Frequentemente si associa un fenomeno peculiare che consiste nell'esecuzione di gesti involontari non finalizzati che viene definito "mano aliena": il disturbo è prevalentemente della mano destra.

In fase avanzata però la mano aliena viene sostituita da una distonia dell'arto superiore, continua.

Più tardivamente compaiono disfunzioni del lobo frontale con Sindrome disesecutiva e deficit dell'apprendimento (pure facilitato dal cueing, al pari che nella PSP), con anomia e afasia transcorticale motoria.

Alla mano aliena si associano inoltre, frequentemente, mioclonie o mioclono negativo (asterixis).

Nella Demenza a Corpi di Lewy (DCL) il disordine cognitivo è precoce e, in base alla definizione clinica, dovrebbe precedere di almeno 2 anni la comparsa di disturbi motori di tipo parkinsoniano: la DCL è caratterizzata dalla comparsa di disturbi fluttuanti delle capacità cognitive (Fluttuazioni Cognitive: FC) (Walker MP et al., 2000), dalla comparsa precoce di allucinazioni, soprattutto alle prime somministrazioni di terapia dopaminomimetica utilizzata per correggere gli iniziali disturbi motori di tipo parkinsoniano con acinesia e rigidità e tremore.

La DCL è un'entità clinica descritta con attenzione soltanto recentemente, ma costituisce all'incirca il 25% di tutte le forme di demenza osservate in età senile, contro un 50% di Demenza di tipo Alzheimer ed un 15% circa di demenze vascolari.

Le Fluttuazioni cognitive consistono in stati confusionali improvvisi in cui il paziente è difficilmente interessabile dagli stimoli esterni o è decisamente in condizioni di sopore, o anche di stupor protratto.

Pur se è difficile valutare i deficit cognitivi specifici nella DCL, quando cioè è possibile valutare i pazienti al di fuori della fluttuazione cognitiva, sembra che la demenza in questa condizione sia diversa dalla demenza di tipo Alzheimer: i disordini sarebbero prevalentemente di tipo visuo-spaziale, evidenziati da test come il completamento di lettere presentate in frammenti o l'identificazione di immagini scomposte, e caratterizzati da disorientamento, mentre nella MA prevalgono le manifestazioni amnesiche (Dalrymple-Alford J, 2001).

La amnesia della DCL sarebbe però più specificamente legata a disturbi del richiamo della memoria.

Dal 1991 al 1998 sono stati proposti dei criteri specifici per la diagnosi di DCL Probabile, o Possibile.

Il criterio (Consortium criteria, McKeith IG et al., 1996) che suggerisce la diagnosi probabile o possibile può essere avanzata se sono presenti gli elementi descritti come A e B.

A è indicato come declino cognitivo progressivo - ovvero demenza - tale da interferire con le funzioni sociali.

I deficit appaiono evidenti ai test dell'attenzione e delle attività frontali, ai test visuo-spaziali. B è indicato come 1 o 2 dei seguenti: 1) fluttuazioni cognitive, 2) allucinazioni ricorrenti, 3) parkinsonismo.

C indica gli elementi di supporto alla diagnosi: 1) cadute frequenti, 2) sincopi, 3) perdita transitoria della coscienza, 4) ipersensibilità ai neurolettici, 5) deliri organizzati, 6) allucinazioni in altre modalità.

Il problema nosografico più evidente nella letteratura odierna è costituito dalla diagnosi differenziale tra Demenza a Corpi di Lewy e Malattia di Parkinson con Demenza (PDD: Parkinsonism's Disease with Dementia).

Entrambi i disordini, assieme alla MSA, sono classificabili come Sinucleinopatie, caratterizzate da aggregati proteici di α -sinucleina, presenti nei Corpi di Lewy del troncoencefalo o diffusi.

Entrambi i disordini sono caratterizzati da un disturbo specifico del sonno, il REM Sleep Behaviour Disorder (RBD) che è un "frammento" della Narcolessia (Arnulf et al. 2000, Onofri et al. 2003a).

Per alcuni autori la demenza della PDD sarebbe identica a quella della DCL (Ballard et al., 2002), per altri questa semplificazione è improponibile (Jellinger, 2003).

La PDD sarebbe caratterizzato da varie forme, con espressione fenotipica delle sinucleinopatie o con espressione fenotipica delle tautopatie (semplificando, un sovrapporsi di una Demenza tipo Alzheimer alla Malattia di Parkinson).

BIBLIOGRAFIA

1. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, Agid Y. H Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology*, 2000 Jul 25;55(2):281-288.
2. Ballard C, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Ayre G, Rowan E, Thompson P, Bucks R, McKeith I, Walker M, Tovee M. Attention and fluctuating attention in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 2001;58:977-982.
3. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM Sleep Behavior Disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001; 16(4):662-630.
4. Cahn-Weiner DA, Grace J, Ott BR, Fernandez HH, Friedman JH. Cognitive and behavioral features discriminate between Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002, Jun;15(2):79-87
5. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998 Aug;51(2):526-529.
6. Cummings JL, Litvan I. Neuropsychiatric aspects of corticobasal degeneration. *Adv Neurol* 2000;82: 147-152.
7. Dalrymple-Alford J. Comparative neuropsychology of Lewy body and Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 148
8. Fetoni V, Soliveri P, Monza D, Testa D, Girotti F. Affective symptoms in multiple system atrophy and Parkinson's disease: response to levodopa therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 Apr;66(4):541-544.
9. Jellinger KA. Neuropathological distinctions and similarities in movement disorders with dementia. Cap. 18 In: *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*, Bédard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Korczyn AD, Lespérance P. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2003: 231-254.
10. Lennox BR, Lennox GG. Mind and movement: the neuropsychiatry of movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72 (Suppl I):i28-i31.

11. Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M.
Human autonomy and the frontal lobes:1. Imitation and utilization behaviors:
a neuropsychological study of 75 patients.
Ann Neurol 1986, 19:326-334.
12. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al.
Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia
of with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international Workshop.
Neurology 1996;47:1113-1124.
13. Onofrj M, Luciano AL, Iacono D, Thomas A, Stocchi F, Papola F,
Adorno D, Di Mascio R.
HLA typing does not predict REM sleep behaviour disorder and hallucinations
in Parkinson's disease.
Mov Disord. 2003a Mar;18(3):337-340.
14. Onofrj M, Luciano AL, Thomas A, Iacono D, D'Andreamatteo G.
Mirtazapine induces REM sleep behavior disorder (RBD) in parkinsonism.
Neurology, 2003b Jan 14;60(1):113-115.
15. Onofrj M, Thomas A.
a1 Adrenoceptor agonist-antagonist and RBD. Replay from the authors.
Neurology, 2003c, in press
16. Onofrj M, Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Di Iorio A.
The effects of a cholinesterase inhibitor are prominent in patients
with fluctuating cognition A part 3 study of the main mechanism
of cholinesterase inhibitors in dementia.
Clin Neuropharmacol, 2003d, in press
17. Parkinson J.
An assay on shaking Palsy.
London: Neely and Jones, 1817
18. Pillon B, Blin J, Vidailhet M, Deweer B, Sirigu A, Dubois B, Agid Y.
Neuropsychological pattern of striato-nigral degeneration:
comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995a;58:174-179
19. Van Spaendonck KP, Berger HJ, Horstink MW, Buytenhuijs EL, Cools AR.
Executive functions and disease characteristics in Parkinson's disease.
Neuropsychologia 1996 Jul;34(7):617-626.
20. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, Ballard CG.
Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease,
and vascular dementia.
Neurology2000; 54:1616-1624.

I PARKINSONISMI TOSSICI

Fabrizio Stocchi

IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)

Nell'estate nel 1982, il pronto soccorso dell'Ospedale di San Francisco venne improvvisamente coinvolto nel "misterioso caso dei pazienti congelati": si trattava di giovani uomini e donne che, nonostante l'integrità della sfera cognitiva, non riuscivano a muoversi o a parlare.

I medici erano sconcertati, finché il neurologo William Langston riconobbe questi sintomi come quelli di una malattia di Parkinson molto avanzata.

Somministrò ai pazienti levodopa, e miracolosamente "scongelò" i pazienti.

Langston capì che tutti i pazienti avevano fatto uso di una stessa partita di eroina sintetica, contenente una sostanza tossica (MPTP) che aveva selettivamente distrutto l'area del cervello deputata al controllo dei movimenti, specificatamente la parte compatta della sostanza nera.

L'MPTP è ormai entrata nella storia della MdP, anche perché ha permesso la riproducibilità di un modello animale di malattia, elemento importantissimo per tutti gli studi fisiologici e farmacologici.

Essa non è però l'unica sostanza tossica coinvolta nella patogenesi della MdP, in quanto l'esposizione a numerosi agenti può causare un parkinsonismo tossico.

Prima della comparsa dello MPTP già si conosceva il parkinsonismo da intossicazione da monossido di carbonio, da acido cianidrico, da sostanze ambientali nell'isola di Guam e quello post infettivo dopo l'endemia virale di Van Economo.

Ben riconosciuto è il danno ipossico/ischemico mediato da tossine quali il monossido di carbonio o l'acido cianidrico.

In questo caso si sviluppa una sindrome parkinsoniana dovuta alla necrosi ischemica a livello del pallido e dello striato.

Più complessa è l'associazione tra MdP ed esposizione cronica a tossine ambientali o professionali.

Sono stati descritti numerosissimi casi di parkinsonismi da intossicazione cronica a sostanze tossiche, vari metalli, vapori di metanolo nei laboratori, pesticidi organofosfati, idrocarburi. Tra le varie sostanze, merita menzione l'intossicazione con un composto tossico naturale, contenuto nelle bacche di cicas utilizzate a fini alimentari, causa del complesso Parkinson/Demenza/SLA nelle isole del Pacifico Guam e Rota e quello descritto nelle Guadalupe dovuto ad intossicazione da annonacina.

Ritornando ai parkinsonismi indotti da tossine ambientali, la sostanza più nota in questo senso è il manganese.

La neurotossicità di questa sostanza fu descritta già nel 1837 in 5 pazienti che avevano lavorato presso una miniera in Francia; questi pazienti presentavano un quadro clinico di debolezza muscolare, tremore, salivazione, alterazioni della postura e della parola.

Successivamente, molti altri casi sono stati descritti, inclusi pazienti sottoposti a nutrizione entrale cronica e pazienti con ingestione di permanganato di potassio.

Il quadro clinico specifico del danno indotto da manganese include disturbi psichiatrici, parkinsonismo e distonia.

Pazienti con esposizione estrema mostrano disturbi comportamentali, allucinazioni e psi-

così nell'insieme definiti come "locura manganica".

I sintomi extrapiramidali sono la manifestazione più frequente, ed includono disturbi della deambulazione, con la propensione a cadere all'indietro, instabilità posturale, bradicinesia, rigidità, micrografia, ipomimia, disturbi del linguaggio.

Il tremore è meno comune, e quando è presente tende ad essere posturale-cinetico piuttosto che a riposo.

I sintomi sono generalmente simmetrici.

L'aspetto distonico consiste in grimace facciali e nella flessione plantare dei piedi, che interferisce con la deambulazione e conferisce la caratteristica andatura "del pollo".

In genere, la risposta clinica alla L-dopa è scarsa o nulla.

Questi aspetti, quando presenti in maniera conclamata, aiutano a definire un quadro di Parkinson indotto da manganese, ma non sempre è semplice effettuare una distinzione: è possibile che una persona, seppur lavorando in un ambiente con esposizione a manganese, possa sviluppare comunque una malattia di Parkinson idiopatica.

I reperti anatomico-patologici hanno mostrato che il sito primario del danno neurotossico del manganese è a livello del globo pallido e della parte reticolata della sostanza nera, mentre il sistema nigro-striatale rimane abbastanza risparmiato, al contrario di quanto accade nella malattia di Parkinson idiopatica.

Il danno non determina inoltre la formazione dei corpi di Lewy.

Infine, un ulteriore quesito è che l'esposizione al manganese possa essere un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia di Parkinson, indipendentemente dalla capacità del manganese di provocare un danno diretto a livello del pallido.

Gli studi in questo senso non hanno portato particolari chiarimenti, e la questione rimane aperta per la gioia di numerosissime questioni legali di risarcimento, soprattutto negli Stati Uniti.

Feature	PD	Manganese-Induced Parkinsonism
Clinical	Resting tremor Asymmetry	Early speech and balance Symmetric impairment Relative absence of tremor Specific dystonia (grimace, coq au pied)
Response to levodopa	Good Response	Poor Response
Levodopa-induced motor complications	Very common especially in young onset cases	Never observed
MRI (T1-weighted images)	Normal	High signal change in GP, striatum, and SNr bilaterally
FD-PET	Decreased striatal uptake esp in posterior putamen	Normal
Pathology	Degeneration of neurons in SNc, LC, NBM, DMN, cortex, spinal cord, peripheral nervous system Lewy bodies	Degeneration of neurons in GPi No Lewy bodies

BIBLIOGRAFIA

Calne DB, Chu NS, Hung CC, Lu CS, Olanow CW.

Manganism and Idiopathic Parkinsonism: Similarities and Differences.
Neurology 1994; 44: 1583-1586.

Couper J.

On the effects of black oxide of manganese which inhaled into the lungs.
Brit Ann Med Pharm 1837;1:41-42.

Casamajor L.

An unusual form of mineral poisoning affecting the nervous system: Manganese?
JAMA 1913; 60: 646-649.

Emara AM, Al-Shawabi SH, Madkour OI, El-Samra GH.

Chronic manganese poisoning in the dry battery industry.
Brit J Ind Med 1971;28:78-82.

Huang CC, Chu NS, Lu CS et al.

Chronic manganese intoxication.
Arch Neurol 1989; 46: 1104-1106.

Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F.

Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington.
J Neurol Sci 1973;20:415-455

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ.

Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease:
a clinico-pathologic study of 100 cases.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 181-184.

Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ.

What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease:
a clinicopathologic study.
Neurology 1992; 42: 1142-1146.

Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A et al.

What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy
from Parkinson's disease?
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 434-440.

Olanow CW.

Magnetic resonance imaging in parkinsonism.
Neurologic clinics of North America 1992; 10: 405-420.

Olanow CW, Alberts M, Djang W, Stajich J.
MR imaging of putamenal iron predicts response to dopaminergic therapy
in parkinsonian patients.
In: Dostert P, Riederer P, Strolin B, et al. (eds).
Early markers in Parkinson's and Alzheimer's diseases.
Austria, Springer-Verlag, 1990: 99-109.

Forno LS.
Neuropathology of Parkinson's disease.
J Neuropath Exp Neurol 1996; 55: 259-272.

Braak H et al.
Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.
Neurobiol aging 2003; 24: 197-211.

Brooks DJ.
The early diagnosis of Parkinson's disease.
Ann Neurol 1998; 44(Suppl 1): 10-18.

Pearce RKB, Jackson M, Smith L, Jenner P, Marsden CD.
Chronic L-dopa administration induces dyskinesia
in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated
common marmoset (*Callithrix jacchus*).
Mov Disord 1995; 10: 731-740.

Victor M, Adams RD, Cole M.
The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration.
Medicine 1965;44(5):345-396.

Hertzman C, Wiens M, Bowering D, Snow B, Calne D.
Parkinson's disease: a case-control study of occupational
and environmental risk factors.
Am J Ind Med. 1990;17:349-355.

Tanner CM, Goldman SM, Quinlan P et al.
Occupation and risk of Parkinson's disease (PD):
A preliminary investigation of standard occupational codes (SOC)
in twins discordant for disease.
Neurology 2003; 60: A415.

PARKINSONISMO VASCOLARE: ASPETTI CLINICI

Ubaldo Bonuccelli, Chiara Logi

*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa
UO Neurologia, USL12 di Viareggio*

Introduzione

Nel 1929 Critchley descrisse una sindrome definita "parkinsonismo aterosclerotico" in pazienti ipertesi, caratterizzata da rigidità, ipomimia facciale e disturbo della marcia (1). Tale condizione clinica presentava molti aspetti in comune con la Malattia di Parkinson (MP) idiopatica, tuttavia generalmente il tremore era assente, la storia naturale della malattia progrediva più rapidamente e coinvolgeva più spesso e più gravemente gli arti inferiori rispetto ai superiori.

Critchley ipotizzò che multiple lesioni vascolari a carico dei gangli della base fossero responsabili dei sintomi neurologici del parkinsonismo aterosclerotico.

Nel tempo l'ipotesi originale è stata riconsiderata: Hughes e collaboratori hanno dimostrato, attraverso uno studio neuropatologico, la presenza di lesioni vascolari striatali ed extrastriatali in un'alta percentuale di pazienti con MP idiopatica confermata autopicamente, e solamente un esiguo numero di casi con lesioni vascolari dei gangli della base in assenza di corpi di Lewy (2).

Tali ricercatori concludevano che i "veri" casi di parkinsonismo vascolare (PV) erano estremamente rari.

Tuttavia, un recente studio neuropatologico su 39 pazienti con parkinsonismo, ha dimostrato in 5 casi un parkinsonismo vascolare, nessuno dei quali era stato diagnosticato clinicamente (3), evidenziando quanto il PV possa essere sottostimato dai clinici.

Il PV quindi è una forma abbastanza diffusa di parkinsonismo secondario, per il quale è di fondamentale importanza una corretta diagnosi differenziale rispetto alla MP idiopatica, vista la diversa progressione clinica, la risposta al trattamento, la potenziale strategia terapeutica di prevenzione secondaria e la prognosi.

Epidemiologia

L'incidenza e la prevalenza del PV non sono perfettamente conosciute, poiché non esistono criteri diagnostici specifici che permettano di stimare i valori reali.

In un recente studio prospettico su di un campione di oltre 5000 pazienti anziani, il PV costituiva il 4.4% di tutti i casi di parkinsonismo identificati durante lo studio (4).

Analogamente, in un precedente studio di popolazione italiano, su 68 casi di parkinsonismo, 8 (12%) sono stati diagnosticati come PV (5).

Uno studio clinico-radiologico su pazienti con disturbo della marcia e parkinsonismo, ha dimostrato che circa 1/3 dei pazienti che in precedenza erano stati colpiti da stroke, ad un anno di distanza presentava uno o più segni extrapiramidali (6).

Tuttavia, rimane comunque difficile distinguere pazienti che sviluppano un parkinsonismo secondario a lesioni vascolari da quelli che presentano MP idiopatica e sviluppano lesioni vascolari 'aggiuntive'.

Storia naturale e quadri clinici

Il PV può presentare una progressione "a gradini", ovvero modesti ma improvvisi peggioramenti del quadro clinico dovuti al prodursi di nuove lacune vascolari, oppure rapida progressione clinica.

Sono solitamente presenti fattori di rischio cardiovascolari come ipertensione, diabete mellito, ipercolesterolemia, fumo, storia familiare o personale di disturbi circolatori cerebrali. Winikates e Jankovic hanno proposto dei criteri per porre diagnosi di PV, basati su caratteristiche cliniche e radiologiche (7).

Dai dati ottenuti è emerso che un esordio acuto della sintomatologia extrapiramidale era presente solo in 1/4 dei pazienti diagnosticati come PV, la maggioranza comunque aveva presentato disturbi vascolari cerebrali in passato.

Il tipico tremore a riposo parkinsoniano era generalmente assente, ma il 20% dei casi presentava un tremore a riposo.

L'ipertono, quasi sempre presente, era spesso "misto", ovvero una combinazione di ipertonia plastica e spastica.

In letteratura sono state riportate varie sindromi cliniche, corrispondenti a peculiari quadri neuroradiologici: il quadro clinico della forma classica di PV, denominata "lower body parkinsonism", si caratterizza per disturbo della marcia con deambulazione a basi allargate, conservazione delle sincinesie, tendenza alla retropulsione, assenza di tremore a riposo, ridotta od assente risposta alla levodopa, evidenza radiologica di encefalopatia aterosclerotica sottocorticale (8); si distingue poi un parkinsonismo "puro", estremamente raro, spesso clinicamente sovrapponibile alla MP idiopatica, descritto in pazienti con infarti dei gangli della base (9); un altro quadro, sostenuto da uno stato multinfartuale diffuso, si caratterizza con segni di parkinsonismo associati a segni piramidali e pseudo-bulbari come disartria, disfagia e labilità emotiva, deterioramento cognitivo, disturbi sfinterici (7); è stata descritta infine una sindrome del tutto simile alla Paralisi Soprannucleare Progressiva (PSP) con lesioni vascolari (10).

La cosiddetta "overlap syndrome", indicherebbe la contemporanea presenza di PV e MP nello stesso paziente, caratterizzata da una buona risposta alla terapia dopaminergica. Classicamente è stata osservata una ridotta od assente risposta alla levodopa in pazienti con PV, tuttavia un recente studio ha dimostrato una risposta positiva al farmaco in un sottogruppo di 17 pazienti con PV confermato al riscontro autoptico.

La risposta positiva alla levodopa presentata da tali pazienti è stata comparata, alle lesioni vascolari dei gangli della base ed al grado di rarefazione neuronale della Sostanza Nera (SN): 10 su 12 pazienti che in vita avevano una documentata buona/ottima risposta alla levodopa, presentavano un quadro neuropatologico caratterizzato da macroscopici infarti o lacune nei gangli della base e microscopica perdita neuronale nella SN, mentre solamente un paziente su cinque che avevano dimostrato una risposta al farmaco modesta o assente presentava lacune vascolari nel putamen; nessuno di questi ultimi presentava infarti lacunari o ridotta cellularità nella SN (11).

Tali dati suggeriscono che un numero significativo di pazienti con PV potrebbe rispondere alla terapia dopaminergica, e per tale ragione appare raccomandabile somministrare levodopa a tutti i pazienti con sospetto PV ad un adeguato dosaggio e per un periodo di tempo sufficientemente lungo (almeno 3 mesi), prima di concludere per una mancata risposta al farmaco.

Conclusioni

Gli aspetti clinici del PV sono eterogenei e rendono difficoltosa la diagnosi differenziale; d'altra parte la presenza di una patologia cerebrovascolare documentata alle neuroimmagini sebbene supporti la diagnosi di PV, non stabilisce una relazione di causa-effetto.

Infatti è ancora da chiarire il fatto che lesioni vascolari cerebrali apparentemente simili inducono parkinsonismo in alcuni pazienti e non in altri.

Nonostante recenti dati abbiano sottolineato l'importanza delle caratteristiche anatomo-patologiche della lesione vascolare nell'eziologia e nelle manifestazioni cliniche del PV (12), la ricerca dovrà dare ancora molte risposte in questo ambito, così come dovranno essere definiti nuovi criteri diagnostici per il PV basati sulle caratteristiche sia cliniche, che anatomopatologiche e neuroradiologiche della malattia.

I dati di neuroimmagine funzionale dopaminergica, in particolare ottenuti con SPET e PET, potranno apportare ulteriori informazioni utili a comprendere la patogenesi e migliorare la diagnostica del PV.

BIBLIOGRAFIA

1. Critchley M,
Arteriosclerotic parkinsonism.
Brain 1929; 52: 23-83.
2. Hughes AJ, Ben-Schlomo Y, Daniel SE, Lees AJ.
What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease:
a clinicopathologic study.
Neurology 1992; 42: 1142-1146.
3. Bower JA, Dickson DW, Taylor L, Maraganore DM, Rocca WA.
Clinical correlates of the pathology underlying parkinsonism:
a population perspective.
Mov Disord 2002; 17: 910-916.
4. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales-Gonzales JM, Porta-Etessam J, Trincado R,
Vega S, Louis ED; neurological Disorders in central Spain (NEDICES) Study Group.
Incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in three elderly populations
of central Spain.
Neurology 2004; 62: 734-41.
5. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA et al.
Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher
incidence in man.
ISLA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging.
Neurology 2000; 55: 1358-63.
6. Van Zagten M, Lodder J, Kessels F.
Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related
to small deep infarcts and white matter lesions.
Mov Disord 1998; 13: 89-95.
7. Winikates J, Jankovic J.
Clinical correlates of vascular parkinsonism.
Arch Neurol 1999; 56: 98-102.
8. Zijmans JCM, Poels PJE, van der Straaten J et al.
Quantitative gait analysis in patients with vascular parkinsonism.
Mov Disord 1996; 11: 501-8.
9. Murrow RW, Schweiger GD, Kepes JJ, Koller WC.
Parkinsonism due to a basal lacunar state: a clinicopathological correlation.
Neurology 1990; 40: 897-900.
10. Dubinsky RM, Jankovic J.
Progressive supranuclear palsy and a multi-infarct state.
Neurology 1987; 37: 570-6.

11. Zijlmans JCM, Katzenschlager R, Daniel SE, Lees AJ.
The L-dopa response in vascular parkinsonism.
J neurol Neurosurg Psych 2004 ; 75 : 545-7.
12. Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Revesz T, Lees AJ.
Clinico-pathological investigation of vascular parkinsonism,
including clinical criteria for diagnosis.
Mov Disord 2004; 19: 630-40.

APPROCCIO INTEGRATO ALLA RIABILITAZIONE DEL PAZIENTE PARKINSONIANO

Giorgio Sandrini^{1,2}, Elena Sinforiani¹, Cristina Tassorelli^{1,2}

¹ *Divisione di Neuroriabilitazione, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino"*

² *Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Pavia*

La malattia di Parkinson è una patologia a decorso cronico progressivo, altamente invalidante, che, oltre alla triade sintomatologica classica (tremore, rigidità, bradicinesia) associa, nelle fasi evolutive medio-avanzate, alterazioni della postura, dell'equilibrio e di varie altre funzioni, che includono quella cognitiva, cardiovascolare, fonatoria, digestiva, genitourinaria e respiratoria.

L'aumentata disponibilità di presidi farmacologici e chirurgici "ad hoc" ha consentito di prolungare in maniera significativa le aspettative di vita dei soggetti affetti da malattia di Parkinson; in questa ottica appare estremamente importante ricorrere a tutte le strategie sanitarie disponibili per garantire loro i migliori livelli di funzionalità e qualità di vita il più a lungo possibile.

La riabilitazione si è così progressivamente affiancata alla terapia farmacologica e chirurgica allo scopo di potenziarne/protrarne l'efficacia, intervenire su gli aspetti che risultano scarsamente influenzabili dai farmaci e prevenire le complicanze a medio-lungo termine. Numerose pubblicazioni hanno suggerito nel corso degli ultimi anni l'efficacia dell'approccio riabilitativo, declinato secondo varie modalità, nella malattia di Parkinson.

Il trattamento ottimale della malattia di Parkinson, specie nelle fasi avanzate, richiede un intervento multidisciplinare, che si sviluppi su varie modalità di intervento integrate e che coinvolga diverse risorse della comunità.

Per quanto riguarda l'aspetto locomotorio in generale, particolare importanza va affidata al recupero articolare, al rilassamento muscolare e alla individuazione e alla correzione precoce di anomalie posturali, che se trascurate, possono condurre a complicanze particolarmente disabilitanti (crolli vertebrali, algie resistenti, ecc.).

Poiché nella malattia di Parkinson le funzioni più compromesse fanno riferimento alla pianificazione e all'esecuzione di strategie motorie, nonché alla regolazione del movimento e al controllo degli effetti che conseguono alla sua esecuzione, particolare attenzione andrà posta alla possibilità di ottenere un miglioramento delle prestazioni motorie attraverso la scomposizione delle sequenze motorie in gesti semplici oppure facendo ricorso a condizionamento sensoriale.

In questo senso negli ultimi anni si sono moltiplicati i lavori che dimostrano come l'impiego di stimoli visivi o acustici adeguati è in grado di influire sulla qualità e, talora, sulla velocità della deambulazione (v. Rubinstein et al., 2002 per una revisione della letteratura).

La quasi totalità dei lavori pubblicati fa riferimento alla valutazione del condizionamento motorio in una singola seduta e limitatamente al momento in cui il condizionamento veniva utilizzato; nel corso dell'ultimo anno, il nostro gruppo ha concluso una sperimentazione che prevedeva la valutazione di ripetute sedute di condizionamento sensoriale sui parametri della deambulazione registrata in assenza dello stimolo condizionante.

Abbiamo infatti sottoposto un gruppo di 43 soggetti parkinsoniani in fase medio-avanzata di malattia a sedute quotidiane di training della deambulazione con condizionamento acustico (musica ritmata) e visivo (percorso con indicazioni colorate) per 4 settimane secondo uno schema cross-over (Sandrini et al., Relazione Ministeriale 2004; Tassorelli et al. Relazione al Congresso SIRN 2004).

I risultati ottenuti hanno dimostrato che entrambe le metodiche sensoriali utilizzate sono in grado di migliorare in maniera significativa i parametri del passo anche in assenza dello stimolo condizionante.

Va anche notato che il beneficio risultava in gran parte perduto alla visita di controllo effettuata ad alcuni mesi di distanza.

Anche l'aspetto fonatorio merita un'attenta valutazione, specie per le implicazioni di ordine sociale, e va effettuato tramite esercizi volti a migliorare in particolare il volume di emissione dei suoni e la prosodia.

Negli ultimi anni la "voice therapy", una metodica di riabilitazione fonatoria basata sull'impiego di un computer con software dedicato, ha ripetutamente confermato la sua efficacia nella malattia di Parkinson (Deane et al., 2001; Deane et al., 2002), documentando come l'intervento riabilitativo sia in grado di influenzare i circuiti motori alterati. Liotti et al. (2003), associando la voice therapy all'impiego di metodiche di neuroimaging funzionale, hanno infatti dimostrato che la metodica riabilitativa è in grado di indurre una riorganizzazione funzionale dei circuiti coinvolti con il passaggio da uno schema più complesso, che prevede il ricorso all'attivazione della corteccia premotoria, ad uno più automatico e "fisiologico" basato sull'intervento dei gangli della base e dell'insula anteriore.

Rimanendo in area faringo-laringea, appare estremamente importante indagare, anche strumentalmente, eventuali problematiche di deglutizione (Potulska et al., 2003) e trattarle tempestivamente, al fine di evitare complicazioni talora fatali, specie nelle fasi avanzate di malattia.

In tali fasi, infatti, le turbe della deglutizione sono presenti nella stragrande maggioranza dei pazienti, sia pur con caratteristiche temporali e qualitative molto variabili.

Un'accurata anamnesi e l'analisi clinica dell'atto deglutitorio sono per lo più sufficienti per effettuare uno screening dei soggetti a rischio di inalazione, per i quali sarà indispensabile approfondire la dinamica della deglutizione mediante esame EMG grafico, videofluoroscopico e/o laringoscopico, al fine di mettere a punto un programma riabilitativo individualizzato che può spaziare dall'adozione di alimenti modificati, alla esecuzione di esercizi specifici, per arrivare, nei casi più gravi all'uso dell'alimentazione parenterale.

Per quanto riguarda la riabilitazione cognitiva, allo stato attuale non esistono in letteratura esperienze formalizzate di riabilitazione cognitiva nella malattia di Parkinson, nonostante sia ormai ampiamente riconosciuto che i disturbi cognitivi fanno parte integrante del quadro clinico.

Deficit non configuranti un quadro di demenza ed interessanti prevalentemente le funzioni esecutive sono infatti segnalati fino al 90% dei casi già nelle fasi precoci di malattia, non sempre rilevabili clinicamente, ma solo ad una valutazione neuropsicologica mirata (Emre et al., 2003).

D'altra parte è di frequente riscontro nei pazienti con malattia di Parkinson la lamentazione di difficoltà di memorizzazione, disturbi attentivi, difficoltà in compiti richiedenti abilità logiche e globale rallentamento ideativo.

Sulla base di queste considerazioni e nell'ottica di un approccio integrato al soggetto con m. di Parkinson abbiamo implementato nell'ambito delle attività riabilitative già applicate un programma di riabilitazione cognitiva.

Qui di seguito vengono riportati i risultati di questa esperienza preliminare (Sinforiani et al., 2004).

Sono stati selezionati 20 soggetti, 12 maschi e 8 femmine, età media 68.85 ± 7.14 (range 60-75), durata media di malattia 7.9 ± 4.4 (range 4-12 anni).

I pazienti presentavano una compromissione motoria moderata (punteggio alla scala di Hoehn e Yahr non superiore a 2.5) e riferivano deficit cognitivi soggettivi, che interferivano con le attività quotidiane solo in compiti complessi.

I soggetti erano ancora autonomi dal punto di vista funzionale, non era ravvisabile un quadro compatibile con demenza (Mini Mental State Examination >20).

La valutazione neuropsicologica preliminare aveva confermato deficit settoriali di modesta entità principalmente a carico delle funzioni esecutive (prove di fluenza verbale, Wisconsin Card Sorting Test, WCST).

Tutti i pazienti erano in trattamento con levo-dopa e/o con farmaci dopamino-agonisti; le sedute e le valutazioni neuropsicologiche basali e di fine trattamento sono state eseguite sempre in fase "on".

I pazienti, in gruppi di due, sono stati sottoposti a 12 sedute di riabilitazione cognitiva della durata di un'ora (2 volte la settimana per un totale di 6 settimane), cui seguiva una seduta di fisiochinesiterapia.

La sessione di riabilitazione cognitiva comprendeva sia l'utilizzo del computer sia esercizi carta e matita.

Per la riabilitazione al computer è stato usato il TNP (Training di Riabilitazione Cognitiva), software multimediale dotato di notevole flessibilità, che consente di stimolare diverse funzioni cognitive (attenzione, capacità logico-astrattive, funzioni visuo-spaziali) a differenti livelli di complessità e con differenti modalità di stimolo e risposta (Tonetta, 1995).

Alla valutazione neuropsicologica eseguita alla fine del training si evidenziava un lieve ma significativo miglioramento ($p < 0.05$) al test di fluenza verbale fonologica, al WCST ed al test di memoria logica (Spinnler e Tognoni, 1987); tale beneficio permaneva a distanza ad una nuova valutazione effettuata dopo 6 mesi, a dimostrazione del fatto che non si trattava di un effetto dovuto unicamente all'apprendimento.

Non si sono evidenziate variazioni significative all'UPDRS (Fahn et al., 1987).

A livello ecologico veniva soggettivamente riferita una minore difficoltà in compiti complessi comportanti flessibilità cognitiva.

È ipotizzabile che la riabilitazione possa indurre un rinforzo delle strategie cognitive; è stato infatti segnalato come la pratica determini un miglioramento della memoria di lavoro nella malattia di Parkinson (Press et al., 2002).

Si è chiaramente trattato di un'esperienza preliminare, che a nostro parere merita comunque di essere proseguita, allargando eventualmente la partecipazione, analogamente a quanto avviene nella stessa patologia con la musicoterapia o con la bio-danza, a gruppi più numerosi.

Per il futuro occorrono comunque indicazioni precise che definiscano obiettivi, tipo e modalità di intervento, popolazione da trattare, etc.; saranno quindi necessari studi clinici controllati per verificare l'efficacia ed arrivare alla stesura di linee-guida di comportamento riconosciute ed accettate.

Le alterazioni del sistema neurovegetativo rappresentano un aspetto da tempo noto ai clinici (Micieli et al., 1997; Goldstein DS, 2003; Jost, 2003), ma troppo spesso trascurato nelle fasi riabilitative.

L'eventuale presenza di disturbi urinari, presenti a seconda degli studi nel 37-70% dei soggetti (Dibble et al., 2004; Ma et al., 2004; Lemack et al. 2000; Suteerawattananon et al. 2004), va ricercata clinicamente e indagata strumentalmente, al fine di valutare la presenza della sola iperreflessia del detrusore (anomalia più frequente) oppure la contemporanea associazione di un incompleto rilassamento dei muscoli del pavimento pelvico oppure ancora il rilascio dello sfintere esterno non inibito (Stocchi et al., 1997; Sakakibara et al., 2001).

Sulla base dei dati clinici e strumentali sarà quindi possibile impostare un programma riabilitativo che, partendo dagli svuotamenti vescicali "a tempo", potrà contemplare la potenziamento/educazione dei muscoli perineale, la modulazione farmacologia (antimuscarinici/tossina botulinica) dell'attività del detrusore, etc.

Il coinvolgimento cardiovascolare, estrinsecandosi principalmente come ipotensione ortostatica o post-prandiale, rappresenta uno dei responsabili delle cadute a terra, complicanza sempre temibile nella malattia di Parkinson.

Anche in questo caso, un adeguato inquadramento clinico e strumentale (Test di funzionalità neurovegetativa (Tilt table test, manovra di Valsalva, 30:15, Deep Breathing, analisi spettrale delle variazioni dell'intervallo RR, monitoraggio dinamico della pressione

arteriosa nelle 24 ore, etc.) contribuisce a chiarire un fenomeno che potrà essere rieducato attraverso presidi multipli, dall'insegnamento al paziente ad evitare pasti abbondanti e la posizione ortostatica protratta o, al contrario, ad adottare l'uso di utili presidi (calze compressive, poltrone reclinabili) al potenziamento dei muscoli ad azione di pompa sul ritorno venoso, da una dieta più ricca in sali all'uso di vasocostrittori/farmaci che espandono il volume plasmatico, etc.

Anche l'eventuale presenza di disturbi della serie intestinale, rappresentati principalmente da stipsi ostinata, andrà inquadrata e trattata con i presidi riabilitativi a disposizione allo scopo non solo di migliorare la qualità di vita del soggetto e prevenire complicanze locali (megacolon secondario, ileo funzionale), ma anche per garantire l'ottimale assorbimento dei farmaci antiparkinsoniani e quindi, in definitiva, per mantenere le migliori prestazioni motorie possibili.

Questo approccio riabilitativo multidisciplinare alla malattia di Parkinson va attuato a partire dalle fasi iniziali della malattia, quando sarà principalmente mirato al mantenimento più a lungo possibile dell'autonomia e, ove indicato, della capacità lavorativa, e sarà basato principalmente sull'insegnamento di esercizi da svolgere regolarmente e su consigli in merito allo stile di vita.

Con il procedere della malattia e la riduzione progressiva delle capacità funzionali e della riserva di compensi, sarà necessario porre in essere tutte le metodiche riabilitative di cui siamo in possesso, abbinandole, quando necessario agli ausili adeguati.

Caratteristica irrinunciabile del piano di trattamento riabilitativo del soggetto affetto da malattia di Parkinson è perciò rappresentata da costanti follow-up neurologici e riabilitativi allo scopo di facilitare un adattamento coordinato delle terapie mediche e riabilitative mano a mano che la malattia progredisce.

In tal senso, i dati ottenuti di una nostra recente ricerca basata sulla somministrazione di interviste strutturate a soggetti con malattia di Parkinson, combinati con la pluriennale esperienza clinica nella gestione della malattia di Parkinson presso il nostro Istituto, ci hanno suggerito la messa a punto e la valutazione sul campo di un modello organizzativo *ad hoc* per una gestione diagnostico-terapeutica, multidisciplinare e continuativa del soggetto con malattia di Parkinson.

BIBLIOGRAFIA

- Deane KH, Jones D, Playford ED, Ben-Shlomo Y, Clarke CE. (2001)
Physiotherapy for patients with Parkinson's Disease:
a comparison of techniques.
Cochrane Database Syst Rev. 3:CD002817.
- Deane KH, Ellis-Hill C, Jones D, Whurr R, Ben-Shlomo Y, Playford ED, Clarke CE. (2002)
Systematic review of paramedical therapies for Parkinson's disease.
Mov Disord. 17:984-91.
- Dibble LE, Nicholson DE, Shultz B, MacWilliams BA, Marcus RL, Moncur C. (2004)
Sensory cueing effects on maximal speed gait initiation in persons
with Parkinson's disease and healthy elders.
Gait Posture 19:215-25.
- Emre M. (2005)
Dementia associated with Parkinson's disease.
Lancet Neurol 229-237.
- Fahn S, Eltonm RL, and Members of the UPDRS Development Committee Unified
Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M. et al.
Recent developments in Parkinson's disease II.
New York Macmillan 1987; 153-163
- Folstein MF, Folstein, SE, McHugh PR. (1975)
Mini Mental State; a practical method grading the cognitive status of patients
for the clinicians
J. Psychiatry Res. 12; 189-198
- Goldstein DS. (2003)
Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities.
Lancet Neurol. 2003;2:669-76
- Hoehn MM, Yahr MD. (1967).
Parkinsonism: onset, progression and mortality.
Neurology, 17; 427-442
- Jost WH. (2003)
Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease.
J Neurol 250 Suppl 1:128-30.
- Lemack GE, Dewey RB Jr, Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE, Zimmern PE. (2000)
Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients
with mild to moderate Parkinson's disease.
Urology 56:250-4.

- Liotti M, Ramig LO, Vogel D, New P, Cook CI, Ingham RJ, Ingham JC, Fox PT. (2003)
Hypophonia in Parkinson's disease: neural correlates of voice treatment revealed by PET.
Neurology. 60:432-40.
- Ma HI, Trombly CA, Tickle-Degnen L, Wagenaar RC. (2004)
Effect of one single auditory cue on movement kinematics in patients with Parkinson's disease.
Am J Phys Med Rehabil 83:530-6.
- Micieli G, Martignoni E, Cavallini A, Sandrini G, Nappi G. (1987)
Postprandial and orthostatic hypotension in Parkinson's disease.
Neurology 37:386-93.
- Potulska A, Friedman A, Krolicki L, Spychala A. (2003)
Swallowing disorders in Parkinson's disease.
Parkinsonism Relat Disord;9:349-53.
- Press DZ, Mechanic DJ, Tarsy D, Manoach DS. (2002)
Cognitive slowing in Parkinson's disease resolves after practice.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 73:524-528
- Rubinstein TC, Giladi N, Haudorff JM. (2002)
The power of cueing to circumvent dopamine deficits:
a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease.
Mov Disord. 17:1148-60.
- Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. (2001)
Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 71:600-6.
- Sandrini et al.,
Relazione Ministeriale 2004
- Sinforiani E, Banchieri L, Zucchella C, Pacchetti C, Sandrini G. (2004)
Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease.
Arch Gerontol Geriatr Suppl 9; 387-391
- Spinnler H, Tognoni G. (1987)
Taratura e standardizzazione italiana di test neuropsicologici.
Ital. J. Neurol. Sci., suppl. 8
- Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, Monge A, Ruggieri S, Berardelli A, Manfredi M. (1997)
Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 62:507-11.
- Suteerawattananon M, Morris GS, Etnyre BR, Jankovic J, Protas EJ. (2004)
Effects of visual and auditory cues on gait in individuals with Parkinson's disease.
J Neurol Sc 219:63-9.

- Tassorelli et al.
Relazione al Congresso SIRN 2004

- Tonetta M. (1995)
Il TNP: un software che opera in ambiente Windows.
Atti del 4° Congresso Nazionale Informatica Didattica e Disabilità, Napoli

- Wade DT, Gage H, Owen C, Trend P, Grossmith C, Kaye J. (2003)
Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease:
a randomized controlled study.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 74; 158-162

MALATTIA DI PARKINSON: IL CONTROLLO DEI SINTOMI PSICOMOTORI NEL LUNGO TERMINE

Gianni Pezzoli

*U.O. Centro per la malattia di Parkinson e i disturbi del movimento
Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano*

Aumento della frequenza dei pazienti con complicazioni a lungo termine della malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson (MdP) è una malattia neurodegenerativa progressiva, in cui il processo degenerativo è circoscritto ai neuroni dopaminergici ubicati in una zona limitata del sistema nervoso centrale: la sostanza nera ed i circuiti annessi nello striato.

Il processo neurodegenerativo determina col tempo una grave compromissione della funzione motoria, ma non lede alcun centro nervoso indispensabile per la vita.

Prima della introduzione della terapia sintomatica i pazienti morivano lo stesso dopo pochi anni a causa delle complicazioni indotte dalla grave immobilità, mentre oggi, con la terapia dopaminergica moderna, la sopravvivenza è lunga; al centro Parkinson ICP di Milano la sopravvivenza media è di 17 anni a partire dall'esordio.

La MdP ha una prevalenza apparentemente bassa, pari all'1,6:1000 in Europa e a 1,5-2,5:1000 in Italia, ma la prevalenza aumenta notevolmente con l'età (da 0,6:1000 tra i 65-69 anni a 3,5 tra gli 85 e gli 89 anni e a 6,3:1000 tra i 95 e 99 anni di età) (De Rijk et al, 1997).

In seguito all'invecchiamento della popolazione e la considerevole crescita della proporzione ultranovantenne, la prevalenza della MdP aumenterà nella popolazione generale. I due fenomeni messi insieme, ovvero aumento della sopravvivenza e aumento della popolazione a rischio, fanno sì che il neurologo si troverà a fronteggiare complicazioni a lungo termine della MdP con sempre maggiore frequenza.

Le complicazioni motorie

Le complicazioni della MdP a lungo termine sono suddivise in complicanze motorie e non motorie.

Le prime sono le più frequenti e sono costituite prevalentemente dagli effetti indesiderati a lungo termine della terapia dopaminergica a base di levodopa.

Sono passati quasi 40 anni da quando Cotzias e coll. (1967) hanno documentato il marcato miglioramento della sintomatologia parkinsoniana che la terapia a base di levodopa permette di conseguire.

Ai primi successi, tuttavia, seguì la constatazione dei notevoli effetti indesiderati del farmaco sia a breve che a lungo termine, che in quattro decenni abbiamo ormai imparato a conoscere bene e controllare.

Per comprendere la gestione farmacologica delle complicazioni della terapia a base di levodopa è necessario conoscere come la levodopa viene trasformata nel neurotrasmettitore carente nella MdP, la dopamina, e come viene degradata quest'ultima (Figura 1) (Thanvi & Lo, 2004).

Figura 1 Metabolismo della levodopa e della dopamina



AADC = decarbossilasi degli aminoacidi aromatici

COMT = catecolamin-o-metiltransferasi

MAO = monoamino ossidasi (da Thanvi & Lo, modificato)

La levodopa ingerita viene assorbita a livello del duodeno e del tratto iniziale dell'intestino. Essa viene ampiamente metabolizzata a dopamina da AADC ed a 3-0-metildopa dalle COMT in periferia.

La dopamina prodotta in periferia non può essere utilizzata nel sistema nervoso centrale (SNC) perché non passa la barriera ematoencefalica.

Solo la quantità di levodopa non metabolizzata in periferia passa la barriera ematoencefalica e viene trasformata in dopamina utilizzabile nel SNC, che a sua volta viene degradata da due categorie di enzimi, le COMT e le MAO (Thanvi & Lo, 2004).

Inizialmente la levodopa veniva somministrata da sola ed il metabolismo periferico del farmaco causava la comparsa di nausea e vomito.

Negli anni '70 sono stati scoperti gli inibitori delle AADC ed ormai vengono sempre somministrate associazioni fisse con un inibitore AADC (benserazide o carbidopa) (Thanvi & Lo, 2004). Le complicazioni motorie più frequenti sono la *sindrome da fine dose* detta anche "wearing off", la *sindrome "ON-OFF"* descritta anche con il termine "fluttuazioni motorie" e le discinesie ovvero i movimenti involontari.

Attualmente, con la terapia farmacologica moderna, sono presenti in circa il 50% dei pazienti dopo 8 anni di malattia ed in pressoché tutti i pazienti nelle fasi molto avanzate (banca dati centro Parkinson ICP di Milano).

In tutti i casi di perdita di efficacia è importante ricordare che la levodopa viene assorbita nell'intestino dove compete con gli aminoacidi neutri per i trasportatori attraverso la mucosa (Carter et al, 1989).

Bisogna sempre controllare che il paziente non ingerisca contemporaneamente alla levodopa elevate quantità di proteine che interferiscono con l'assorbimento del farmaco. La *sindrome da fine dose* consiste in una durata minore del controllo della sintomatologia, per cui il paziente non è più controllato nelle ultime ore prima della somministrazione successiva.

Si ritiene che il fenomeno sia dovuto alla progressiva perdita di capacità di immagazzinare dopamina e di rilasciarla per tamponare i periodi in cui i livelli esogeni si riducono. Inizialmente i periodi di inefficacia sono prevedibili e possono essere compensati aumentando la frequenza delle somministrazioni, con riduzione dell'entità delle singole dosi, ma con il tempo la prevedibilità scompare.

A questo punto subentra la *sindrome "ON/OFF"* caratterizzata dalla imprevedibilità del

controllo della sintomatologia.

Vi sono periodi in cui la sintomatologia è ben compensata ed altri in cui il paziente può addirittura essere completamente bloccato, anche con passaggi bruschi da uno stato all'altro.

A questa complicazione si aggiungono spesso le **discinesie**, che consistono generalmente in movimenti coreiformi o atetoidi degli arti, del viso e del tronco, ma anche in distonie dolorose, specie a carico del piede.

Inizialmente le discinesie compaiono in corrispondenza del picco plasmatico della levodopa e possono essere controllate riducendo l'entità delle singole dosi; in un secondo tempo, però, la riduzione della dose di levodopa perde di efficacia e compaiono anche in altri momenti.

Si ritiene che la sindrome ON/OFF e le discinesie siano entrambe dovute ad una alterazione della sensibilità dei recettori post-sinaptici per la dopamina.

La somministrazione della levodopa per via orale determina uno stimolo pulsatile ovvero intermittente dei recettori che differisce da quello endogeno, che è continuo (Thanvi & Lo, 2004).

Il trattamento consiste nell'aggiustamento dello schema posologico della levodopa con somministrazioni più frequenti e dosi singole meno elevate, nell'aggiunta di un dopamino agonista, qualora non sia stato prescritto prima della levodopa (si veda Prevenzione delle complicazioni motorie qui di seguito) e nell'aggiunta di farmaci che rallentano la degradazione della dopamina, ovvero un inibitore delle COMT (entacapone, tolcapone) e/o un inibitore delle MAO-B (selegilina, rasagilina).

Nei casi gravi è possibile ricorrere alla somministrazione continua di un dopamino agonista, l'apomorfina, per via sottocutanea tramite una pompa oppure alla somministrazione intraduodenale di levodopa in gel.

Quest'ultima opzione terapeutica necessita della esecuzione di una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) per il posizionamento di un sondino intraduodenale fisso; prima di procedere all'intervento, che, pur essendo di entità modesta, è comunque invasivo, si effettuano prove con un sondino naso-gastrico per verificare che il paziente tragga beneficio da questa terapia.

La sua principale controindicazione è comunque il costo, che è molto elevato (Thanvi & Lo, 2004, Nyholm et al, 2005).

Attualmente non vi sono terapie farmacologiche specifiche disponibili per le discinesie, quando non rispondono più all'aggiustamento posologico della levodopa.

In pazienti selezionati, in cui la terapia farmacologica non è più efficace, è possibile ricorrere alla chirurgia ovvero alla stimolazione cerebrale profonda (DBS).

I principali criteri per la selezione sono l'età (meno di 70 anni, con le opportune eccezioni), rischio operatorio accettabile, assenza di sintomatologia atipica, e funzioni cognitive e psichiche integre.

L'intervento consiste nell'impianto di elettrodi collegati ad un generatore a batteria dislocato nel torace per la stimolazione cronica e bilaterale del nucleo subtalamico. Quando il paziente è stato selezionato correttamente, i risultati sono ottimi: riduzione della gravità della sintomatologia e dei periodi OFF mediamente del 60-70%, importante riduzione delle discinesie, possibilità di ridurre la terapia farmacologica.

L'unica funzione motoria che non migliora è il linguaggio.

Gli effetti indesiderati sono modesti: modesta compromissione delle funzioni cognitive, parestesie, aumento ponderale in seguito alla riduzione del consumo energetico come conseguenza della riduzione delle discinesie.

Le complicazioni sono rappresentate da emorragia e infezioni in circa il 2% dei casi e da eventi assai rari che portano all'espianto (dislocazione dell'elettrodo o rottura dei suoi componenti) (Rodriguez-Oroz MC et al, 2005).

Il paziente va regolarmente monitorato dal neurologo e va pianificata la sostituzione delle batterie dopo qualche anno.

Attualmente è in fase sperimentale la stimolazione corticale, che presenta il vantaggio

di essere più superficiale e di poter essere eseguita anche in pazienti con criteri di esclusione per la DBS.

I risultati preliminari suggeriscono che sia meno efficace della DBS (Canavero & Bonicalzi, 2004).

Prevenzione delle complicazioni motorie a lungo termine

Attualmente la migliore strategia terapeutica per le complicazioni motorie, specie per le discinesie, è la prevenzione.

L'esperienza ha dimostrato che una terapia iniziale con dopamino agonista in monoterapia, con introduzione della levodopa in una fase successiva quando il dopamino agonista perde di efficacia, permette di ritardare la comparsa delle complicazioni motorie (Clarke & Guttman, 2002).

In particolare, la riduzione del rischio di discinesie è stata dimostrata sia in uno studio randomizzato, controllato in doppio cieco di confronto a 5 anni tra monoterapia a base di ropinirolo e levodopa, che in uno studio osservazionale a 5 anni più aderente alla pratica clinica (Rascol et al, 2000; Watts et al, 2005).

Il follow-up dei pazienti inseriti nello studio randomizzato ha mostrato che il beneficio persisteva dopo 10 anni di terapia (Rascol et al, 2005).

E' stato suggerito che i benefici di questo farmaco si mantengono a lungo termine perché il dosaggio efficace nei primi anni è relativamente basso (12 mg al giorno), per cui è possibile continuare a mantenere l'efficacia aumentando il dosaggio fino al massimo consentito (24 mg al giorno) (concetto di "riserva terapeutica") (Brooks et al, 2005).

Sfortunatamente, non tutti i pazienti tollerano la monoterapia con dopamino agonista; fenomeni di intolleranza compaiono soprattutto nei pazienti anziani (Clarke & Guttman, 2002).

Complicazioni non motorie

Le principali complicazioni non motorie della MdP a lungo termine sono: *depressione, demenza e psicosi*.

Ciascuna si presenta in circa un terzo dei pazienti (Thanvi et al, 2003).

Queste complicazioni sono molto meno evidenti di quelle motorie e possono sfuggire al medico se il paziente non viene sottoposto ad indagini mirate.

Sono importanti in quanto la loro gestione riveste un ruolo essenziale nella ottimizzazione della qualità di vita del paziente e di chi se ne prende cura (Thanvi et al, 2003).

La frequenza della **depressione** è maggiore rispetto ad altre malattie croniche, per cui si ritiene che sia una manifestazione intrinseca della MdP e non solo una reazione ad una diagnosi di malattia cronica, progressiva ed invalidante; è particolarmente frequente nei giovani che presentano anche il rischio più elevato di suicidio.

Differisce in parte dalla depressione nella popolazione generale, in quanto è meno presente il senso di colpa, mentre è più pronunciata l'anedonia ovvero l'incapacità di provare piacere.

Si ritiene che sia dovuta allo squilibrio biochimico, in quanto i circuiti dopaminergici sono coinvolti nell'esperienza del piacere, ma non è chiaro perché alcuni pazienti sono depressi ed altri no.

L'approccio terapeutico consiste innanzitutto nella ottimizzazione della terapia dopaminergica, che può risolvere la sintomatologia.

In caso di mancata o insufficiente risposta, in genere si preferisce prescrivere un antidepressivo appartenente alla classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

(SSRI) piuttosto che un antidepressivo triciclico a causa del loro miglior profilo di tollerabilità.

Nei casi gravi va consultato uno psichiatra (Thanvi et al, 2003).

La maggior parte dei pazienti parkinsoniani presenta una modesta compromissione delle funzioni cognitive, con rallentamento del pensiero (bradifrenia) e difficoltà nel trovare le parole.

Tuttavia, generalmente il fenomeno non è così pronunciato da interferire con la vita quotidiana.

Per **demenza** si intende una compromissione globale delle funzioni intellettive e della memoria, associata ad alterazioni della personalità, che interferisce gravemente con la vita quotidiana.

Essa generalmente si sviluppa dopo la comparsa della sintomatologia motoria ed è più frequente nei pazienti con esordio tardivo della MdP ovvero dopo i 65 anni ed è spesso associata a depressione, malattia grave e/o presenza di psicosi indotta dalla terapia a lungo termine a base di levodopa (si veda oltre).

Si ritiene che la demenza sia anch'essa dovuta a squilibri biochimici nel cervello, ma la eziologia della demenza nella MdP non è stata stabilita.

Non esiste alcuna terapia specifica per questa complicazione, che non risponde alla terapia dopaminergica.

Bisogna sempre considerare che la demenza può anche essere dovuta ad una malattia concomitante frequente negli anziani, come una cerebropatia vascolare oppure la malattia di Alzheimer, che può beneficiare della terapia a base di inibitori della acetilcolinesterasi (Thanvi et al, 2003).

La **psicosi** si manifesta generalmente sotto forma di allucinazioni, soprattutto visive, associate alla convinzione della loro realtà o meno; nei casi gravi si presenta sotto forma di stato confusionale

Quasi tutti i casi sono dovuti ad uno delle seguenti cause:

- 1) terapia a lungo termine a base di levodopa
- 2) patologie concomitanti intercorrenti, quali una infezione, disidratazione o terapia farmacologica concomitante.

La seconda causa è più probabile quando il paziente è anche confuso ed agitato, mentre le allucinazioni pure sono più frequentemente dovute alla levodopa, soprattutto quando sono esclusivamente di natura visiva ed il paziente le riconosce come allucinazioni prive di substrato reale.

L'approccio alle manifestazioni psicotiche deve comprendere le opportune indagini per escludere una eventuale patologia concomitante, quale una infezione, un sovradosaggio di terapia dopaminergica e per verificare la diagnosi, in quanto il paziente potrebbe essere un caso di malattia di Alzheimer con disturbi extrapiramidali o di demenza da corpi di Lewy.

La verifica della terapia dopaminergica riguarda non solo la levodopa, ma anche i dopamino agonisti.

Le riduzioni della terapia devono essere implementate lentamente, senza brusche sospensioni che potrebbero scatenare una sindrome maligna da neurolettici.

La seconda fase consiste nella introduzione di un antipsicotico, necessariamente atipico (quale quetiapina, clozapina, olanzapina), in quanto gli antipsicotici tradizionali possono peggiorare la sintomatologia motoria (Thanvi et al, 2003).

Per concludere, il paziente parkinsoniano può sviluppare una serie di complicazioni motorie e non, a lungo termine che richiedono competenze ed esperienza diverse.

Per questo motivo al centro Parkinson ICP di Milano crediamo all'approccio multidisciplinare al paziente parkinsoniano, che vede il neurologo come il coordinatore principale che si prende in carico il paziente, coadiuvato da una serie di specialisti, tra i quali annoveriamo lo psicologo, il dietologo, il fisioterapista, l'infermiera professionale esperta in disturbi del movimento e l'assistente sociale.

BIBLIOGRAFIA

- Brooks DJ, Korczyn AD, Rascol O.
The therapeutic reserve: ropinirole in Parkinson's disease.
9th International Congress of Parkinson's Disease, New Orleans, 5-8 March 2005
- Canavero S, Bonicalzi V.
Cortical stimulation for parkinsonism.
Arch Neurol 2004; 61: 606
- Carter JH, Nutt JG, Woodward WR, Hatcher LF, Tratman TL.
Amount and distribution of dietary protein affects clinical response to levodopa in Parkinson's disease.
Neurology 1989; 39(4): 552-6
- Clarke CE, Guttman M.
Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease.
Lancet 2002; 360 (9347): 1767-1769
- Cotzias GC, Van WM, Schiffer LM.
Aromatic amino acids and modification of parkinsonism.
N Engl J Med 1967; 276: 374-379
- De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MMB, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA.
Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe:
EUROPARKINSON collaborative study.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1997; 62:10-15
- Nyholm, A. I.M. Nilsson Remahl, N. Dizdar, R. Constantinescu, B. Holmberg, R. Jansson, S. -M. Aquilonius, and H. Askmark
Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease
Neurology 2005 64: 216-223
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn P, Clarke CE, Lang AE for the 056 Study Group.
A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa.
N Engl J Med 2000; 342: 1484-1491
- Rascol O, Korczyn AD, De Deyn P, Lang A.
Incidence of dyskinesias in a 10-year naturalistic follow-up of patients with early Parkinson's disease initially receiving ropinirole compared with L-dopa.
9th International Congress of Parkinson's Disease, New Orleans, 5-8 March 2005
- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE et al.
Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease:
a multicenter study with 4 years follow-up.
Brain 2005; June 23

Thanvi BR, Lo TCN.
Long term motor complications of levodopa:
clinical features, mechanisms and management strategies.
Postgrad Med J 2004; 80: 452-458

Thanvi BR, Munsri SK, Vijaykumar N, Lo TCN.
Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease.
Postgrad Med J 2003; 79: 561-565

Watts R, Lang A, Rascol O, Poewe W, Stoessl J, Hauser R.
5-year follow-up REAL-PET study in patients with early Parkinson's disease
initially receiving ropinirole or L-dopa.
9th International Congress of Parkinson's Disease, New Orleans, 5-8 March 2005

RISERVA TERAPEUTICA: OTTIMIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO CON DOPAMINO-AGONISTI

Tomaso Scaravilli

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova

La malattia di Parkinson è una patologia degenerativa cronica progressiva. La levodopa, dalla sua introduzione ad oggi, rimane il "Gold standard" della terapia di questa malattia ma, a lungo termine, è spesso associata a fluttuazioni motorie e discinesie.

Anche l'utilizzo di farmaci dopaminoagonisti produce discinesie soprattutto quando usati in pazienti che hanno già assunto terapia con levodopa.

Tuttavia, come indicato da diverse linee guida per il trattamento della malattia di Parkinson, l'uso di farmaci dopaminoagonisti nelle fasi iniziali della malattia è associato con un'incidenza minore di questi effetti a lungo termine.

Una delle strategie impiegate nel contrastare le discinesie consiste nel ridurre il dosaggio delle singole somministrazioni di levodopa ma sebbene questo riduca le discinesie, riduce anche il beneficio della terapia con un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

Alcuni studi hanno esaminato l'effetto della terapia combinata di levodopa ed il dopaminoagonista ergot derivato pergolide ed i loro risultati hanno indicato che era possibile raggiungere un buon bilancio tra le discinesie e lo stato di "off".

La riduzione delle discinesie sembra essere associato ad una stimolazione dopaminergica più continua che è dovuta alla maggiore emivita dei farmaci dopaminoagonisti rispetto alla levodopa.

Questo è esemplificato dallo studio condotto usando il dopaminoagonista cabergolina che ha una emivita tale da permettere una monosomministrazione giornaliera.

Attualmente tutti i dopaminoagonisti hanno l'indicazione per l'uso sia in monoterapia nelle fasi precoci della malattia che in aggiunta alla levodopa nelle fasi intermedie ed avanzate della malattia di Parkinson.

La scelta di quale farmaco dopaminoagonista utilizzare è spesso una scelta personale in quanto non esistono studi comparativi diretti fra loro.

Tutti hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre i sintomi parkinsoniani e hanno presentato effetti collaterali molto simili.

Confronti indiretti fra i farmaci dopaminoagonisti hanno permesso di dare indicazioni sulle equivalenze approssimative che possono essere utili soprattutto quando si ha la necessità di dover passare da un dopaminoagonista ad un altro senza dover attuare una detitolazione del primo e titolazione del nuovo, risparmiando al paziente un peggioramento dei sintomi parkinsoniani dovuti alla riduzione della stimolazione dopaminergica.

I dubbi nel dosaggio dei farmaci dopaminoagonisti possono emergere sia quando questi farmaci sono utilizzati in monoterapia che quando sono utilizzati in associazione con la levodopa.

Dopo un periodo di tempo variabile, anche i pazienti che hanno dimostrato una buona risposta ad un dopaminoagonista in monoterapia, hanno bisogno dell'introduzione di levodopa per contrastare la disabilità provocata dal peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

Spesso, dopo l'introduzione della levodopa, eventuali peggioramenti sintomatologici vengono affrontati con un aumento del dosaggio della levodopa.

Dati recenti hanno indicato che in pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata in terapia combinata e dopaminoagonisti possono trarre un beneficio da un incremento del dosaggio del dopaminoagonista. Il beneficio che questi pazienti hanno ottenuto da questa strategia terapeutica riguardava non solo la durata dei periodi di "off" o delle distonie mattutine ma anche la riduzione delle discinesie che i pazienti presentavano durante i periodi di "on".

Gli studi non hanno evidenziato una maggiore incidenza di effetti collaterali, specialmente cognitivi, nei pazienti esaminati.

Tuttavia particolare attenzione andrebbe posta a questi effetti collaterali soprattutto nei pazienti più anziani o con patologie concomitanti che hanno una maggiore suscettibilità agli effetti collaterali dei farmaci dopaminoagonisti.

BIBLIOGRAFIA

Bonuccelli U.

Comparing dopamine agonists in Parkinson's disease.

Curr Opin Neurol. 2003 Dec;16 Suppl 1:S13-9.

Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, Montastruc JL; PKDS009 Study Group.

The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study.

CNS Drugs. 2004;18:733-46.

Cristina S, Zangaglia R, Mancini F, Martignoni E, Nappi G, Pacchetti C.

High-dose ropinirole in advanced Parkinson's disease with severe dyskinesias.

Clin Neuropharmacol. 2003 May-Jun;26:146-50.

Facca A, Sanchez-Ramos J.

High-dose pergolide monotherapy in the treatment of severe levodopa-induced dyskinesias.

Mov Disord, 1996;11:327-9.

Korczyn AD, Thalamas C, Adler CH.

Dosing with ropinirole in a clinical setting.

Acta Neurol Scand. 2002 Oct;106:200-4.

Parkinson Study Group.

Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease:

a 4-year randomized controlled trial.

Arch Neurol. 2004 Jul;61:1044-53.

Schwarz J, Scheidtmann K, Trenkwalder C.

Improvement of motor fluctuations in patients with Parkinson's disease

following treatment with high doses of pergolide and cessation of levodopa.

Eur Neurol 1997;37:236-8

RLS: INQUADRAMENTO CLINICO E IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA

Gian Luigi Gigli, Giovanni Merlino

Centro di Medicina del Sonno, Dipartimento Interaziendale Sperimentale di Neurologia dell'Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia e del Policlinico Universitario a Gestione Diretta, Udine

La Sindrome delle Gambe Senza Riposo, Restless Legs Syndrome (RLS), fu descritta per la prima volta nel 1945 da un neurologo svedese Karl A Ekbom [1].

A distanza di circa 60 anni l'esigenza di rendere più omogenea la diagnosi di RLS ha spinto un gruppo di esperti (International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG) a elaborare una serie di criteri che, se soddisfatti, permettono di identificare facilmente il disturbo [2].

Nel 2003 l'IRLSSG decideva di riformulare i principi essenziali per la diagnosi di RLS alla luce delle recenti acquisizioni in materia [3].

Venivano, pertanto, proposti i seguenti criteri:

1. Presenza di un desiderio impellente di muovere le gambe accompagnato, in genere, da sgradevoli e spiacevoli sensazioni agli arti inferiori.
2. Il desiderio impellente di muovere le gambe o le spiacevoli sensazioni insorgono o peggiorano nei periodi di riposo, vale a dire quando il paziente assume la posizione seduta o sdraiata.
3. Il desiderio impellente di muovere le gambe o le spiacevoli sensazioni sono parzialmente o totalmente alleviati dal movimento, come il camminare o lo stirarsi; tale condizione di benessere deve mantenersi almeno per la durata dell'attività motoria.
4. Il desiderio impellente di muoversi o le spiacevoli sensazioni peggiorano la sera o la notte oppure insorgono esclusivamente durante le ore serali o notturne.

Inoltre, gli esperti stabilivano di utilizzare per gli studi epidemiologici sulla RLS una versione rivista del questionario con solo tre domande di screening ed una quarta che valutasse la frequenza del disturbo [3].

I pazienti con RLS, a volte, non riescono a descrivere i propri disturbi, riferendo come "interni" i fastidi alle gambe.

Nel 10-20% dei casi il soggetto avverte esclusivamente il desiderio di muovere gli arti in assenza di disestesie.

Diversi studi riportano un iniziale coinvolgimento degli arti inferiori e in seguito una distribuzione in senso craniale al tronco e alle braccia della sintomatologia [4,5].

Una caratteristica peculiare della RLS è il suo ritmo circadiano.

In particolare il disturbo sembra raggiungere i livelli più alti di gravità tra le ore 21 e le ore 3, per poi regredire progressivamente.

Altro particolare del disturbo motorio in sonno è l'aggravamento a riposo del quadro clinico. Il termine "riposo" non si riferisce esclusivamente all'assenza di attività motoria da parte del soggetto, ma anche all'inattività mentale.

Spesso i pazienti con forme severe di malattia intraprendono pratiche comportamentali impegnative, come prolungate conversazioni, in grado di incrementare l'*alertness* riuscendo, almeno in parte, a sopprimere la sensazione di fastidio.

Non sempre è possibile diagnosticare la RLS attraverso la semplice somministrazione del questionario.

In alcuni soggetti le caratteristiche della malattia non sono così ben definite, allora si rende necessario approfondire la valutazione andando a ricercare i sintomi e i segni di accompagnamento.

Questi sono: la presenza di una storia familiare positiva di malattia, il miglioramento della sintomatologia clinica dopo terapia dopaminergica e il riscontro di Movimenti Periodici alle Gambe, Periodic Leg Movements (PLMs), in sonno.

Per identificare i PLMs il paziente deve essere sottoposto ad una registrazione polisonnografica (PSG).

I PLMs si presentano come movimenti ripetitivi e spesso stereotipati di estensione dell'anca con associata flessione dell'anca, del ginocchio e della caviglia che ricorrono a intervalli di circa 20 secondi durante il sonno NREM.

I PLMs sono presenti in circa 85% dei soggetti affetti da RLS.

Il Suggested Immobilization Test (SIT) è un esame poco costoso che viene utilizzato per valutare le fluttuazioni circadiane della RLS.

Consiste nell'immobilizzare il paziente per 60 minuti provocando la comparsa dei sintomi sensitivi e motori della malattia.

L'uso dell'actigrafia nella RLS è limitato al follow-up del paziente in terapia.

La gravità della RLS può essere stabilita somministrando al paziente una *rating scale* [6]. Le domande inserite nella scala analizzano la frequenza e l'intensità del disturbo, il suo impatto sul sonno, sull'umore e sulle attività della vita quotidiana.

Il punteggio alla scala di gravità si riduce sensibilmente dopo terapia con farmaci dopaminergici (L-DOPA e dopamino-agonisti).

Segnaliamo diversi casi in letteratura di peggioramento clinico (*augmentation*) a distanza di tempo dall'inizio del trattamento.

I pazienti, che riferiscono la presenza di tale situazione, notano un aggravamento dei sintomi di RLS e una loro distribuzione durante tutto l'arco della giornata.

Il meccanismo che sottende l'*augmentation* non è conosciuto; si pensa che esso possa dipendere da una stimolazione dopaminergica pulsatile dal momento che tale condizione è frequente dopo terapia con farmaci a breve emivita come la L-DOPA.

La prevalenza di malattia nella popolazione generale è compresa tra il 5 ed il 15%, con una percentuale più alta tra i soggetti anziani e quelli di sesso femminile.

La RLS può presentarsi in forma idiopatica (76% dei casi) o secondaria.

I pazienti con RLS idiopatica mostrano una comparsa più precoce dei sintomi clinici di malattia e una più alta percentuale di storia familiare positiva.

Tali osservazioni hanno spinto gli esperti ad analizzare gli individui con forme primitive del disturbo del sonno al fine di ricercare un possibile substrato genetico comune.

Dall'analisi di più famiglie si evidenzia come la modalità di trasmissione della RLS sia autosomica dominante a penetranza incompleta [7], con un probabile effetto di anticipazione [8].

In particolare sembrerebbe esistere un linkage genico a livello del braccio lungo del cromosoma 12 [9] e 14 [10].

L'anemia sideropenica, l'insufficienza renale cronica e la gravidanza rappresentano le condizioni patologiche in grado di scatenare la RLS.

Meno certa è l'associazione con il diabete mellito, la malattia di Parkinson (PD), le malattie reumatologiche, le polineuropatie e radicolopatie.

Il frequente riscontro di pazienti con PD affetti da RLS non sorprende dal momento che i due disturbi potrebbero essere accomunati da un meccanismo fisiopatologico comune.

Conferme in tal senso si aspettano dagli studi di neuroimaging funzionale che, ad oggi, hanno mostrato risultati contrastanti riguardo ad un coinvolgimento del sistema nigrostriatale nei pazienti RLS [11-12].

Per un adeguato inquadramento clinico la RLS deve essere distinta da una serie di condizioni patologiche che presentano aspetti simili.

Le parestesie e/o le disestesie conseguenti a polineuropatia e radicolopatia spesso mimano i sintomi di RLS, ma questi non si risolvono con il movimento e non hanno una distribuzione circadiana.

I pazienti con claudicatio (vascolare o neurogena) riportano comunemente sintomi crampiformi alle gambe che, contrariamente a quanto avviene nel disturbo del sonno, si risolvono con l'inattività motoria.

L'acatisia da abuso di neurolettici, il disturbo d'ansia e d'attacco di panico si caratterizzano per un'irrequietezza motoria, non associata a sensazioni disestesiche, presente durante l'intero arco della giornata e non peggiorata dal riposo.

Alcuni disturbi del sonno possono presentare elementi simili alla RLS rendendo necessaria una diagnosi differenziale.

Nel mioclono notturno, patologia tipica dell'età avanzata, il sonno risulta frammentato da ripetuti PLMs in assenza dei fastidi serali tipici della RLS.

Il mioclono ipnico è una parasonnia della transizione sonno-veglia caratterizzata dalla presenza di contrazione miocloniche degli arti e del tronco che riescono a mimare la restlessness.

Le conseguenze della RLS sul sonno e sulla qualità di vita del paziente sono severe.

Nelle forme più gravi di malattia l'architettura ipnica si presenta compromessa (tempo di addormentamento prolungato con sonno frammentato) con conseguente eccessiva sonnolenza diurna.

I risultati provenienti dal *RLS Epidemiology, Symptoms, and Treatment (REST) General Population Study* confermano tali indicazioni [13].

Dei circa 15000 individui intervistati, che completavano il questionario proposto, 1174 (7.2%) riportavano la presenza dei sintomi di RLS, 773 (5%) rispondevano che tali disturbi erano presenti almeno settimanalmente, mentre in 416 (2.7%), considerati dagli autori come *RLS sufferers*, i sintomi di RLS si presentavano due volte la settimana ed erano riferiti come moderati o severi.

Nei pazienti con RLS più del 75% riportava un riposo notturno frammentato con difficoltà all'addormentamento o un numero insufficiente di ore di sonno.

Inoltre la maggior parte dei *RLS sufferers* riferiva sonnolenza e difficoltà di concentrazione nelle ore diurne.

All'SF-36 i pazienti con RLS mostravano un punteggio significativamente più basso rispetto a quello della popolazione generale; questo valeva per tutti gli 8 domini della scala.

In aggiunta la qualità di vita dei pazienti con RLS era equiparabile a quella riportata da soggetti affetti da patologie croniche, come il diabete mellito e la depressione.

Purtroppo la RLS rimane un disturbo poco conosciuto dai medici non specialistici e quindi scarsamente diagnosticato e trattato.

I dati dello studio *REST Primary Care* mostrano come dei 209 individui che consultavano il medico di medicina generale per un disturbo del sonno con le caratteristiche della RLS solo il 24.9% riceveva una diagnosi appropriata e nella maggior parte dei casi il trattamento successivo non prevedeva l'uso di farmaci di prima scelta come i dopaminergici [14].

BIBLIOGRAFIA

1. Ekbom KA. Restless legs.
Acta Med Scand 1945;158(Suppl):1-123.
2. The International Restless Legs Syndrome Study Group, Walter AS.
Toward a better definition of the restless legs syndrome.
Mov Disord 1995;10:634-642.
3. Allen RP et al.
Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special consideration,
and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis
and epidemiology workshop at the National Institute of Health.
Sleep Med 2003;4:101-119.
4. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al.
Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome
in a population of 300 patients.
Sleep 2000;23:597-602.
5. Michaud M, Lavigne G, Desautels A, et al.
Effect of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome
Mov Disord 2002;17:112-115.
6. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al.
Validation of International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale
for restless legs syndrome.
Sleep Med 2003;4:1221-132.
7. Walters AS, Picchiotti D, Hening W, Lazzarini A.
Variable expressivity in familial restless legs syndrome.
Arch Neurol 1990;47:1219-1220.
8. Trenkwalder C, Collado-Seidel V, Gasser T, Oertel WH.
Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred
of familial restless legs syndrome.
Mov Disord 1996;11:389-394.
9. Desautels A et al.
Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome
on chromosome 12q.
Am J Hum Genet 2001;69:1266-1270.
10. Bonati MT et al.
Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q.
Brain 2003 ;126 :1485-1492.

11. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ.
Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome.
19F-dopa and 11C-raclopride PET studies.
Neurology 1999;52:932-937.
12. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, et al.
Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome.
Neurology 2002;57:1307-1309.
13. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al.
Restless Legs Syndrome prevalence and impact.
REST General Population Study.
Arch Intern Med 2005;165:1286-1292.
14. Hening W, Walters AS, Allen RP, et al.
Impact, diagnosis, and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study.
Sleep Med 2004;5:237-246.

LA TERAPIA PER LA RLS: DAL CONTROLLO DEI SINTOMI MOTORI AL RIPRISTINO DI UN SONNO FISIOLÓGICO

Luigi Ferini-Strambi

Centro di Medicina del Sonno, Dipartimento di Neuroscienze e Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Introduzione

Già alla fine del XVII secolo Sir T. Willis fece la prima, vivida, descrizione di quella che oggi chiamiamo Sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome: RLS) (1).

Tuttavia, la prima dettagliata descrizione clinica della sindrome è attribuita ad Ekblom, nel 1945 (2).

Nonostante queste descrizioni pionieristiche, è passato mezzo secolo prima che la RLS trovasse una collocazione ben definita all'interno della Classificazione dei disturbi del sonno (3) e solo ora si sta arrivando ad avere trattamenti farmacologici con l'indicazione terapeutica specificamente approvata per la RLS.

Questo aspetto appare strano, se consideriamo i dati epidemiologici relativi alla sindrome. Infatti, diversi studi condotti sia in Europa che nel Nord America hanno evidenziato che la RLS ha una prevalenza nella popolazione generale tra il 3 e il 15% (4).

In uno studio canadese, il 15 % degli intervistati ha riferito una irrequietezza motoria alle gambe all'atto di coricarsi ed il 10 % ha riferito risvegli intrasonno con una sensazione spiacevole alle gambe, con desiderio di muoversi o di camminare (5).

Nel progetto nazionale americano di vigilanza sui disturbi del sonno, nel 1998, il 25 % degli adulti ha riferito sensazioni spiacevoli alle gambe per pochi giorni al mese, il 15 % per pochi giorni alla settimana e ben l'8 % tutte o quasi tutte le notti (6).

Di questi soggetti con una sintomatologia a tipo RLS il 50 % ha riferito un'interferenza dei sintomi con il sonno.

Inoltre, il 25 % degli individui ultrasessantacinquenni presentava una sintomatologia indicativa di RLS.

Le successive indagini nazionali americane hanno fornito risultati sovrapponibili (7).

Nello studio di sorveglianza dei fattori di rischio comportamentale del Kentucky, il 5.9 % degli intervistati ha riportato una sintomatologia a tipo RLS molto spesso, ed un ulteriore 4.1 % spesso, per un totale del 10 % (8).

In questo studio, gli Autori hanno riscontrato un aumento età dipendente della prevalenza della RLS: il 3 % dal 18 ai 29 anni, il 10 % dai 30 ai 79 anni e ben il 19 % sopra gli 80 anni, senza differenze tra i sessi.

Risultati simili sono stati riportati anche in uno studio sulla popolazione europea della Germania, con una prevalenza globale della RLS negli ultrasessantacinquenni del 9.8 %, ma con una maggior incidenza nelle donne (13.9 vs 6.1 %) (9).

Una ricerca sulla popolazione maschile svedese (dai 18 ai 64 anni) ha dimostrato una prevalenza della RLS età dipendente simile a quella nella popolazione tedesca.

Un altro studio sugli impiegati postali svizzeri (età media di 35 anni) ha mostrato una prevalenza della RLS del 4 % (10).

Relativamente al continente asiatico, è stata rilevata una prevalenza del disturbo, nella popolazione giapponese, inferiore all'1%, ossia circa 5-10 volte più bassa di quella riscontrata nel resto del pianeta.

Questo dato, che necessita ulteriori conferme, sembra suggerire una relazione fra RLS e fattori ambientali o fattori genetici razziali.

Risultati epidemiologici così importanti, suggeriscono un quesito: ma tutti i soggetti che soffrono di RLS devono essere trattati?

Uno studio recente condotto su 16.202 individui di età superiore a 18 anni (11) ha evidenziato che i soggetti che presentano sintomi della RLS almeno 2 volte/settimana e che hanno un disturbo con un impatto significativo sulla qualità della loro vita, sono il 2.7% della popolazione generale.

Questo dato indicherebbe i potenziali pazienti da trattare in maniera specifica.

Ma prima di affrontare gli aspetti terapeutici della RLS, occorre trattare brevemente la patofisiologia della sindrome.

Patofisiologia della RLS

I meccanismi eziopatogenetici della RLS costituiscono sicuramente uno degli aspetti più interessanti nello studio di questa patologia; in particolare, particolarmente intrigante risulta la localizzazione del substrato anatomico responsabile della sindrome.

Gli studi della letteratura dell'ultimo decennio hanno cercato di identificare dei legami tra RLS ed i principali siti del sistema nervoso: periferico, spinale, sottocorticale e corticale. Un possibile ruolo del sistema nervoso periferico, in termini di associazione tra RLS e neuropatia sensitiva di lieve entità è stato postulato in numerosi studi (12).

Tale associazione è stata riscontrata, anche in casistiche significative, in percentuali variabili dal 36 (12) al 70 % (13).

Bisogna, tuttavia, considerare la presenza del dato contraddittorio riguardante la bassa incidenza di RLS (5 %) in una casistica molto ampia di pazienti con neuropatia (14).

La possibilità che il "generatore" della RLS e dei movimenti periodici agli arti durante il sonno (Periodic Limb Movements during Sleep, PLMS) sia localizzato a livello spinale e/o troncoencefalico è suggerita sia da alcuni studi della prima metà degli anni 90 riguardanti l'associazione tra RLS, PLMS e lesioni midollari che da alcuni dati riportati in studi elettrofisiologici più recenti:

- 1) l'assenza di modificazione nel prepotenziale corticale antecedente i PLMS (con metodiche di "back-averaging") e l'assenza di potenziali giganti corticali (15);
- 2) la disinibizione a livello del tronco encefalico del sistema motorio, con riduzione dell'inibizione intracorticale (studiato mediante potenziali evocati motori transcorticali) (16).
- 3) un'aumentata eccitabilità dei meccanismi riflessi midollari, facilitata dalla perdita dell'inibizione soprspinale (17).
- 4) il pattern di attivazione muscolare di tipo propriospinale (18).

Inoltre, la descrizione di casi, in pazienti con mielopatie lesionali, di RLS e PLMS rispondenti a farmaci dopaminergici sottolinea, da un lato, il ruolo del midollo spinale nella genesi della sindrome e, dall'altro, l'importanza del sistema dopaminergico nella fisiopatologia della stessa (19).

Il ruolo del sistema dopaminergico e la conseguente implicazione di una possibile origine soprspinale (prevalentemente sottocorticale) della RLS sono stati recentemente puntualizzati da alcuni studi con metodiche di risonanza magnetica funzionale e di medicina nucleare (SPECT e PET).

I principali studi, anche se con risultati sono univoci (4), hanno evidenziato:

- 1) aumento della dopamina e del suo turn-over a livello liquorale
- 2) riduzione del "binding" striatale per i recettori D2 (con metodica SPECT) nei pazienti con PLMS
- 3) disfunzione dei recettori dopaminergici nigro-striatali in particolare

- nel putamen con aumento della dopamina endogena (con metodica PET)
- 4) lieve ma significativa diminuzione (con metodiche PET) dell'uptake della FDOPA sia nel putamen che nel nucleo caudato (20).

Se uno studio multicentrico, sebbene su un numero limitato di pazienti con RLS, non ha documentato significative differenze, rispetto ai controlli, nel flusso ematico regionale cerebrale (con FDG PET) o nel binding recettoriale utilizzando la fluoro-dopa (21), un altro studio recente ha riscontrato una ridotta escrezione urinaria di dopamina e del suo metabolita in soggetti asintomatici con PLMS rispetto a soggetti sani di controllo (22).

Ma restando nell'ambito del neuroimaging, uno studio che ha utilizzato la risonanza magnetica funzionale, ha evidenziato un'attivazione bilaterale del cervelletto e contro-laterale del talamo durante il test di immobilizzazione degli arti inferiori (test utilizzato ai fini diagnostici per la RLS), e un'attivazione del nucleo rosso e di altre strutture del tronco con coinvolgimento della formazione reticolare, in associazione ai movimenti periodici degli arti in veglia (23).

Anche gli studi, peraltro rari, riguardo i modelli animali di RLS, sembrano escludere una genesi corticale della sindrome, sottolineando piuttosto il ruolo delle strutture sottocorticali, diencefalo-mesencefalo-spinali. In conclusione, nel loro insieme, questi studi indicano che il "generatore primario" della RLS sembrerebbe essere a livello sottocorticale e che il sistema dopaminergico (diencefalo-troncoencefalico) svolgerebbe un ruolo di primo piano nella ridotta inibizione dei sistemi sensitivo-motori spinali durante il riposo ed il sonno.

Un altro recente dato, di sicuro interesse, nell'eziopatogenesi della RLS riguarda il ruolo del metabolismo del ferro.

In particolare, è da sottolineare il fatto che le tre principali cause, reversibili, di RLS sintomatica, ovvero la gravidanza, l'insufficienza renale cronica e l'anemia sideropenica, siano accomunate da una carenza di ferro.

Vi sono, ormai, numerosi studi che mettono in relazione la carenza di ferro alla RLS (4):

- 1) i livelli di ferritina sierica correlano in maniera inversamente proporzionale con la gravità della RLS
- 2) in uno studio, i pazienti con RLS rispetto ai controlli, hanno evidenziato alti livelli liquorali di ferritina e bassi livelli di transferrina (24)
- 3) il contenuto di ferro della sostanza nera e del putamen (con metodiche di risonanza magnetica) correla in maniera inversamente proporzionale con la gravità della RLS (25).
- 4) la somministrazione orale od intravenosa di ferro migliora (e in alcuni casi risolve) la sintomatologia in pazienti con RLS.
- 5) la somministrazione intravenosa di ferro ed eritropoietina in pazienti con insufficienza renale cronica determina un miglioramento dei PLMS (26).

E' noto da tempo che una carenza di ferro a livello del sistema nervoso centrale determina disturbi motori e deficit cognitivi; negli ultimi anni si è appreso che tale carenza gioca un ruolo eziopatogenetico importante anche nella RLS (27).

La relazione di causalità tra ferro e RLS passa attraverso il sistema dopaminergico.

Infatti, il ferro è un cofattore fondamentale nel processo di sintesi della dopamina a livello dell'enzima limitante tirosina-idrossilasi.

Inoltre, è stato dimostrato che ratti privati di ferro mostrano una carenza cerebrale della sostanza, che, a livello dello striato, produce un pattern di riduzione dei recettori D2, una riduzione del trasporto di dopamina ed un incremento della dopamina extracellulare.

Questi dati sui ratti concordano con i dati degli studi PET e SPECT sulla RLS nell'uomo.

Pertanto, la carenza di ferro determina, negli animali, una disfunzione del sistema dopaminergico simile a quella che si osserva nei pazienti con RLS.

Terapia

L'obiettivo di ogni terapia medica, e quindi anche di quella della RLS (e dei PLMS), è ottenere i massimi benefici con i minori effetti collaterali.

La valutazione del rapporto costi/benefici di una terapia è particolarmente importante nel caso di malattie spesso croniche, come la RLS (28).

Nell'ambito dei presidi non farmacologici, la miglior strategia è spesso individuata dal paziente stesso, che ha imparato quelle metodiche che sono in grado di alleviarli la sintomatologia.

Generalmente queste includono: attività fisica a livello degli arti, bagni caldi o freddi, attività mentali molto coinvolgenti.

Tra le metodiche non farmacologiche è stata proposta, senza risultati sicuri, anche la stimolazione elettrica transcutanea (29).

Tra gli alimenti che sono stati segnalati come scatenanti la RLS vanno ricordati la caffeina e l'alcool.

Sono, invece, numerose le sostanze farmacologiche in grado di scatenare e/o peggiorare la RLS: i neurolettici, sia vecchi che di nuova generazione; gli antidepressivi triciclici e serotoninergici; la metoclopramide ed alcuni altri composti antiemetici.

La terapia farmacologica della RLS e dei PLMS prevede come trattamento di prima scelta i farmaci dopaminergici, il gabapentin come farmaco di seconda scelta, oppioidi e clonazepam come composti di terza scelta (28).

I precursori della dopamina, sia tradizionali (levodopa/carbidopa e benserazide/carbidopa) che a rilascio prolungato, hanno dimostrato una buona efficacia terapeutica, sia sulla RLS che sui PLMS, nel breve periodo, anche nei pazienti con RLS secondaria ad insufficienza renale cronica.

Tuttavia, gli effetti collaterali a lungo termine non sono trascurabili e spesso compaiono importanti fenomeni di "rimbalzo" della sintomatologia nella seconda parte della notte (il cosiddetto "rebound") o durante la giornata (il cosiddetto fenomeno della "augmentation"), in particolare se la somministrazione è limitata ad un'unica dose serale, ma anche in casi di frazionamento delle dosi (30).

Il fenomeno dell'augmentation, in particolare, costituisce la complicazione più seria della terapia con L-dopa, arrivando ad interessare fino al 65-80 % dei pazienti, soprattutto se trattati con dosi superiori ai 300 mg al giorno.

Diversi ricercatori hanno studiato l'effetto della pergolide, agonista recettoriale D2 e, in minor misura D1, sulla RLS/PLMS, sia in studi aperti che in doppio cieco, randomizzati e controllati.

Tutti questi studi, complessivamente, sono concordi nel dimostrare un buon effetto terapeutico sia sui sintomi sensitivi all'addormentamento e/o durante la notte che sui PLMS.

La somministrazione può essere sia di una singola dose (da 0.25 a 0.50 mg) che di due dosi, una nel tardo pomeriggio ed una un'ora prima di coricarsi.

La dose di inizio è tipicamente di 0.025 mg e la titolazione deve essere attenta, al fine di evitare l'ipotensione.

Per ovviare all'effetto collaterale più frequente, ovvero la nausea, viene spesso associato il domperidone, sempre in monodose serale.

La pergolide ha un'emivita plasmatica lunga (circa 17 ore), per cui gli effetti si mantengono per l'intera durata della notte.

Tuttavia sono stati segnalati in letteratura casi di augmentation (specie nel pomeriggio-sera) dopo periodi di 2-3 mesi di trattamento.

Pramipexolo e ropinirolo si sono dimostrati efficaci nella terapia della RLS/PLMS almeno quanto la pergolide; tuttavia, per il fatto di non essere ergot-derivati, sono gravati da minori effetti collaterali.

Il pramipexolo, agonista dopaminergico discretamente selettivo sui recettori D3, ha dimostrato un potente e rapido effetto terapeutico sia sulla RLS che sui PLMS, sia in studi aperti che in uno studio in doppio-cieco, crossover randomizzato.

L'efficacia è stata dimostrata anche a dosi basse (0.25-1 mg, in unica somministrazione serale) e l'effetto è rapido e si mantiene per tutta la notte.

Il pramipexolo ha, inoltre, dimostrato di ridurre drammaticamente il mioclono notturno fino a farlo scomparire quasi completamente sin dai primi giorni di somministrazione.

La dose iniziale è tipicamente di 0.125 mg, ed un'attenta titolazione è in grado di prevenire i più comuni effetti collaterali (nausea ed ipotensione ortostatica).

La recente segnalazione di improvvisi colpi di sonno in pazienti con M. di Parkinson in terapia con pramipexolo non ha trovato riscontro nei pazienti con RLS.

Sono stati segnalati casi di dispepsia, cefalea, ritenzione idrica ed insonnia.

I fenomeni dell'augmentation e del rebound sono stati riscontrati in una ridotta percentuale di pazienti (31).

Il ropinirolo, come il pramipexolo, è un agonista (D2)-D3 non ergotaminico.

Attualmente è il farmaco dopaminoagonista più estesamente studiato per la RLS (28).

La dose iniziale è tipicamente di 0.25 mg, e si può giungere ad una dose giornaliera di 4 mg, suddivisa in due-tre somministrazioni (pomeriggio, dopo cena e prima di coricarsi).

In 2 studi multicentrici internazionali, che hanno valutato l'effetto di ropinirolo per 12 settimane in pazienti con RLS, la dose media giornaliera è risultata di 1.9 mg (28).

Come per pramipexolo, i fenomeni dell'augmentation e del rebound sono stati riscontrati in una ridotta percentuale di pazienti trattati con ropinirolo.

Per quanto riguarda la cabergolina, recentemente ne è stata dimostrata l'efficacia (alla dose di 1-2 mg al giorno) in pazienti con RLS, soprattutto in quelli resistenti alla terapia o con il fenomeno dell'augmentation.

La caratteristica della lunga emivita (> 65 ore) sembra essere il maggiore vantaggio di cabergolina verso gli altri dopaminoagonisti, soprattutto per i pazienti con augmentation (32).

Considerando le possibili terapie con farmaci non dopaminoagonisti, quella più promettente è il gabapentin (dose iniziale di 300 mg con possibilità di arrivare alla dose di 2400 mg/die suddivisa in tre somministrazioni), soprattutto nelle forme severe e con componente dolorosa nonché nelle forme neuropatiche.

Sedazione, sonnolenza e vertigini sono tuttavia i possibili effetti collaterali, soprattutto con le dosi più elevate di farmaco (28).

Anche composti benzodiazepinici (clonazepam, temazepam, triazolam e diazepam) sono stati utilizzati nel trattamento della RLS/PLMS, ma se si sono dimostrati talvolta discretamente efficaci nel migliorare la qualità del sonno, la loro efficacia diretta sulla sintomatologia sensitiva e motoria è risultata molto meno chiara.

I maggiori benefici sembrano essere forniti dal clonazepam (33).

Gli effetti collaterali, soprattutto a livello cognitivo, in particolare negli anziani, ne hanno ridotto significativamente l'impiego negli ultimi anni, parallelamente alla diffusione dei dopaminoagonisti.

BIBLIOGRAFIA

1. Willis T.
The London practice of physick. London: Basset, Dring, Harper, and Crook; 1692.
2. Ekbom K.
Restless legs: a clinical study.
Acta Med Scand (suppl); 1945; 158:1-123.
3. Thorpy MJ, Chairman.
Diagnostic Steering Committee.
International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual.
Rochester, MN: American Sleep disorders Association, 1990.
4. Montplaisir J, Allen R, Walters SA, Ferini-Strambi L.
Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep.
In: Kryger, Roth, Dement (Eds) Principles and practice of sleep medicine, 4th ed,
Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2005, pp 839-852.
5. Lavigne G, Montplaisir J.
Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence
and association among Canadians.
Sleep 1994; 17: 739-743.
6. Johnson E.
Omnibus sleep in America poll. Washington:
National Sleep Foundation; 1998.
7. Johnson E.
Omnibus sleep in America poll. Washington:
National Sleep Foundation; 2001.
8. Phillips B, Young T, Finn L, et al.
Epidemiology of restless legs symptoms in adults.
Arch Intern Med 2000; 160: 2137-2141.
9. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J, et al.
Prevalence and risk factor of RLS in a elderly population.
The MEMO study. Neurology 2000; 54: 1064-1068.
10. Schmitt BE, Gugger M, Augustiny K, et al.
Prevalence of sleep disorders in an employed Swiss population:
results of a questionnaire survey.
Schweiz Med Wochenschr 2000; 130: 772-778.
11. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Ferini-Strambi L.
RLS prevalence and impact: REST general population study.
Arch Intern Med 2005; 165: 1286-92.

12. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, et al.
Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome.
Neurology 2000; 55:1115-1121.
13. Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, Ferini-Strambi L.
Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary RLS.
Mov Disord 1995; 10: 2-9.
14. Rutkove S, Matheson JK, Logigian EL.
Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy.
Muscle Nerve 1996;19:670-672.
15. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH, et al.
Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993; 89: 95-103.
16. Tergau F, Wischer S, Paulus W.
Motor system excitability in patients with restless legs syndrome.
Neurology 1999; 52: 1060-1063.
17. Entezari-Taher M, Singleton JR, Jones CR, et al.
Changes in excitability of motor cortical circuitry in primary restless legs syndrome.
Neurology 1999; 53: 1201-1205.
18. Bara-Jimenez W, Aksu M, et al.
periodic limb movements in sleep. State-dependent excitability of the spinal flexor reflex.
Neurology 2000; 54: 1609-1615.
19. Hartmann M, Pfister R, Pfadenhauer K.
Restless legs syndrome associated with spinal cord lesions.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 688-689.
20. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, et al.
An FDOPA PET study in patients with periodic limb movements disorder and restless legs syndrome.
Neurology 2000; 54: 502-504.
21. Trenkwalder C, Walters AS, Hening W, et al.
Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome.
Mov Disord 1999; 14: 141-145.
22. Cohrs S, Guan Z, Pohlmann K et al.
Nocturnal urinary dopamine excretion is reduced in otherwise healthy subjects with periodic leg movements in sleep.
Neurosci Lett 2004; 360(3):161-164.
23. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, et al. Reiser M, Trenkwalder C.
Cerebral generators involved in the pathogenesis of restless legs syndrome.
Ann Neurol 1997; 41: 639-645.
24. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, et al.
Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome.
Neurology 2000; 54: 1698-1700.

25. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, et al.
MRI measurements of brain iron in patients with restless legs syndrome.
Neurology 2001; 56: 263-265.
26. Benz R, Pressman M, Hovick E, et al. A preliminary study of the effect of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study).
Am J Kidney Dis 1999; 34: 1089-1095.
27. Krieger J, Schroeder C.
Iron, brain and restless legs syndrome.
Sleep Medicine Reviews 2001; 5: 277-286.
28. Thorphy MJ.
New paradigms in the treatment of RLS.
Neurology 2005; 64 (Suppl 3): S28-S33.
29. McQuay HJ, Eccleston C, Morley S.
Systematic review of outpatient services for chronic pain control.
Health Technol Assess 1997; 1: 1-135
30. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC et al.
A controlled study of additional SR-L-dopa in L-dopa responsive RLS with late-night symptoms.
Neurology 1999; 52: 285-290.
31. Ferini-Strambi L.
RLS augmentation and pramipexole treatment.
Sleep Med 2002; Suppl 3: S23-S25.
32. Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C.
Clinical symptomatology and treatment of RLS and PLMD.
Sleep Med Rev 2002; 6: 253-265.
33. Horiguchi J, Inami Y, Sasaki A, et al.
Periodic leg movements in sleep with restless legs syndrome: effect of clonazepam treatment.
Jpn J Psychiatry Neurol 1992; 46: 727-732.

TALAMO E SCHIZOFRENIA

Paolo Pancheri

Dipartimento di Psichiatria, Università di Roma "La Sapienza"

Abstract

La schizofrenia è la più grave tra le malattie psichiatriche e rappresenta ancora oggi la sfida terapeutica principale per i clinici.

Una patofisiologia 'organica' cerebrale era stata postulata, nella schizofrenia, fin dal tempo della dicotomia Kraepeliniana e della successiva sistematizzazione clinica di Bleurer.

Per molto tempo questa patofisiologia organica è rimasta più ipotizzata che dimostrata. Infatti, l'unico strumento disponibile fino alla fine degli anni '70 era l'istopatologia che aveva dato solo risultati contraddittori o comunque discussi.

A metà degli anni '80 viene proposto da Meehl un modello di lavoro (la schizotassia) che ipotizza, nei disturbi dello spettro schizofrenico, una 'lesione' diffusa a tutti i neuroni encefalici.

Alcuni anni dopo Weinberger, sulla base dell'evidenza disponibile, accetta parzialmente l'ipotesi della patologia neuronale diffusa ma indica la corteccia frontale dorsolaterale (DLPFC) come l'area centrale interessata in via primaria o comunque in misura prevalente nella patofisiologia della schizofrenia.

Gli studi condotti successivamente con le tecniche di brain imaging in vivo (TAC, RMN, SPECT, PET, fRMN, SRM) e di neurofisiologia hanno confermato l'ipotesi di una patologia cerebrale diffusa praticamente a tutte le aree e i centri cerebrali indagati.

Le maggiori evidenze hanno riguardato la corteccia frontale dorso-laterale confermando l'ipotesi di Weinberger (alterazioni morfologiche e metaboliche, alterazioni molecolari a livello di N-acetil aspartato, correlazioni di queste variabili con specifici deficit frontali come l'insufficienza della memoria di lavoro).

Questi dati sono stati, e sono tuttora, alla base del modello ipo-iperdopaminergico della schizofrenia.

L'interesse della ricerca clinica si è allargato in tempi più recenti all'interessamento di altre strutture neuronali potenzialmente implicate, accanto alla corteccia frontale, nella patofisiologia della schizofrenia.

N. Andreasen in un importante articolo pubblicato sulla rivista Science alcuni anni fa aveva rilevato come sovrapponendo i dati relativi alle molteplici alterazioni RMN presenti in un gruppo di schizofrenici vi fosse una concordanza comune solo a livello delle alterazioni talamiche.

I dati relativi ad una disfunzione talamica nella schizofrenia sono andati moltiplicandosi negli ultimi anni: alterazioni morfologiche, metaboliche e di composizione molecolare hanno raggiunto oggi un alto livello di evidenza.

Studi recenti sono giunti ad identificare alterazioni specifiche a livello di alcuni particolari nuclei del complesso talamico.

Queste evidenze sono coerenti con i dati ottenuti dallo studio del data-processing e del filtro dell'input sensoriale a livello talamico nella schizofrenia.

Le connessioni talamocorticali e corticotalamiche mostrano un alto grado di specificità:

vi è una innervazione specifica tra aree particolari della corteccia frontale dorsolaterale e il nucleo medio-dorsale del talamo.

Il modello patofisiologico basato su di una alterazione neuronale diffusa, più evidente a livello corticofrontale, viene ora ad arricchirsi con un nuovo protagonista: il talamo.

È possibile che la 'lesione dominante' nella schizofrenia sia localizzabile nel complesso funzionale rappresentato dalla DLPFC e da alcune specifiche strutture talamiche.

Si può anche ipotizzare che le alterazioni strutturali e funzionali in questo complesso siano alla base delle disfunzioni cognitive della schizofrenia che oggi sono considerate il fenotipo più vicino al 'sintomo primario' di Bleuler.

ORGANIZZAZIONE DEI GANGLI DELLA BASE: ASPETTI NEUROFISIOLOGICI

Alfredo Berardelli

*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"
IRCCS, Istituto Neuromed, Pozzilli (Isernia)*

Le principali strutture dei Gangli della Base (GB) sono costituite dalle striato che comprende il putamen ed il caudato (c.d. "neostriato"), lo striato ventrale, il globo pallido ("paleostriato", suddiviso in pallido interno, GPI, ed esterno, GPe) ed inoltre dalla sostanza nera (pars compacta, SNpc, e pars reticulata, SNpr) e dal nucleo subtalamico di Luys (STN).

Le strutture anatomiche dei gangli della base (GB) sono collegate tra loro da una fitta rete d'interconnessioni e l'organizzazione funzionale è basata sulle proprietà fisiologiche e sulle connessioni con i rispettivi territori talamici e corticali.

I GB fanno parte di un complesso sistema "rientrante" che elabora le informazioni ricevute da parti diffuse della corteccia cerebrale e riverbera i risultati di questo processo principalmente al lobo frontale.

L'output dei GB è diretto, infatti, attraverso specifici nuclei talamici (VLm - VLo - VA) principalmente ad aree corticali con funzione "associativo-programmatoria" e, in particolare, a quelle aree (premotoria laterale, supplementare motoria, corteccia cingolata) che sono deputate alla preparazione di movimenti finalizzati complessi (bilaterali, sequenziali) o sensori-guidati (visione) ed al controllo dei muscoli assiali e prossimali.

Esistono ormai molteplici evidenze circa il ruolo cognitivo-comportamentale svolto dalla porzione ventrale dei GB.

E' ormai accettata l'opinione che a livello dei gangli della base vi siano cinque circuiti paralleli e separati con funzioni diverse (motorio, oculomotorio, prefrontale dorsolaterale, orbito-frontale laterale e limbico).

Questi circuiti costituiscono tre diverse divisioni funzionali dei GB (sensorimotorio, associativo e limbico) con funzioni rispettivamente distinte (motoria, cognitiva, motivazione). Le funzioni sensorimotorie sono svolte principalmente dal putamen, strettamente collegato alle aree corticali motorie e non motorie.

Le funzioni cognitive vengono svolte dallo striato associativo che con il nucleo caudato dorsale riceve informazioni dalla corteccia frontale, parietale, temporale e occipitale e si collega a sua volta con la corteccia prefrontale.

Le funzioni comportamentali/motivazionali sono svolte dallo striato limbico collegato alla corteccia del cingolo, a quella temporale, orbito frontale, all'ippocampo e all'amigdala.

Il circuito "scheletomotore" trae origine da campi motori e premotori del lobo frontale e sensitivi del lobo parietale connessi principalmente al putamen, tramite proiezioni glutamatergiche (organizzate con una precisa somatotopia) e principalmente destinate a neuroni gabaergici (neuroni "spinosi" di medie dimensioni) che a loro volta proiettano al pallido (GPe e GPI) ed alla sostanza nera (SNpr).

L'interpretazione del ruolo funzionale dei GB, è tradizionalmente basata su un modello sperimentale (Wichmann e DeLong, 1996) che prevede l'esistenza di due vie principali ("diretta" ed "indiretta") che connettono la porzione afferente ed efferente del sistema. Le proiezioni corticali (glutamatergiche ed eccitatorie) raggiungono la porzione afferente dei GB, costituita principalmente dal putamen.

I neuroni del putamen, a prevalente trasmissione gabaergica, proiettano alla porzione efferente dei GB costituita dal GPI e dalla SNpr.

L'output striatale (gabaergico ed inibitorio) è diretto ai nuclei di relay talamico, da cui partono proiezioni facilitatorie alla corteccia cerebrale.

Le connessioni tra la porzione afferente e quella efferente dei GB avvengono tramite due canali.

Tramite la via "diretta" si verifica una doppia inibizione, il cui risultato finale è un feedback positivo alla corteccia (riduzione dell'output pallidale - incremento dell'output talamico).

Parallelamente, attraverso la via "indiretta", i neuroni del putamen proiettano al pallido esterno ed al subtalamo inducendo una tripla inibizione, il cui risultato finale è un feedback negativo alla corteccia (aumento dell'output pallidale - riduzione dell'output talamico).

In sintesi, la via "diretta" sarebbe deputata a facilitare l'attività motoria desiderata, mentre la via "indiretta" inibirebbe le attività motorie interferenti (Mink, 2003).

In condizioni fisiologiche, la scarica ad alta frequenza dei neuroni pallidali che inibisce tonicamente i nuclei di relay talamico serve a contenere il movimento nella misura appropriata; la facilitazione di un particolare movimento è, invece, il risultato della riduzione fasica dell'output pallidale (disinibizione talamo-corticale).

Le due vie funzionano in parallelo e sono a loro volta modulate da diversi circuiti collaterali che coinvolgono principalmente la sostanza nera (SNpr), ma anche il subtalamo ed il nucleo peduncolo-pontino.

Di particolare rilevanza, ad esempio, è il ruolo svolto dal nucleo subtalamico e dalle sue connessioni (glutamatergiche ed eccitatorie) con il pallido, in grado di modulare l'inibizione talamica da parte del pallido interno.

Ma certamente il controllo principale avviene tramite la liberazione di dopamina dalla sostanza nera con conseguente modulazione della trasmissione striato-corticale: infatti, le proiezioni dopaminergiche nigro-striatali sono dirette agli stessi neuroni dell'output striatale ed hanno un effetto differenziale sulla via "diretta" (facilitazione del feedback positivo) ed "indiretta" (soppressione del feedback negativo).

I GB esplicherebbero un ruolo rilevante nell'apprendimento (*learning*) di nuove capacità motorie e nella programmazione ed esecuzione del movimento volontario, influenzando le caratteristiche del movimento stesso (*scaling* d'ampiezza e velocità), confrontando le "copie efferenti" (*corollary discharges*) delle risposte motorie con il feedback proprio-cettivo, generando segnali interni (*internal cues*) e focalizzando (*focusing*) la selezione corticale del movimento.

Una gran parte delle speculazioni sul ruolo fisiologico dei GB deriva da studi relativi a deficit specifici (alterazioni del movimento, intese in un'ampia accezione, dalla riduzione della motilità o "acinesia" fino alla comparsa di movimenti involontari patologici o "ipercinesie") associati alla presenza di lesioni anatomo-patologiche sintomatiche a carico dei GB.

Le variazioni temporali tra l'attività della vie "diretta" ed "indiretta", quindi, stanno alla base del ruolo svolto dal sistema dei GB nel controllo motorio ed i principali disordini del movimento (parkinsonismo, corea, distonia) possono essere considerati il risultato dell'alterazione dell'equilibrio funzionale dei circuiti cortico-strio-talamo-corticali.

LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA NEI PARKINSONISMI ATIPICI

Giovanni Abbruzzese

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica, Università di Genova

Introduzione

I "parkinsonismi atipici" [1] costituiscono un gruppo relativamente eterogeneo di sindromi degenerative (paralisi sopranucleare progressiva, PSP - atrofia multisistemica, AMS - degenerazione corticobasale, DCB - malattia da corpi di Lewy diffusi, LBD) in cui i sintomi cardinali parkinsoniani si presentano in associazione a sintomi che non sono tipici della forma idiopatica della malattia di Parkinson (MP).

Da un punto di vista fisiopatologico, i parkinsonismi "atipici" condividono con la MP il deficit dopaminergico presinaptico, cui consegue l'alterazione funzionale delle connessioni intrinseche dei gangli della base e delle proiezioni eccitatorie talamo-corticali. Inoltre, al di là del deficit dopaminergico presinaptico, tutti i parkinsonismi "atipici" sono accomunati dalla presenza di un danno dopaminergico post-sinaptico e dall'estensione delle alterazioni neuropatologiche oltre i confini dei gangli della base, con il coinvolgimento di strutture anatomiche almeno in parte specifiche nelle varie entità nosografiche. La stimolazione magnetica transcranica (SMT), introdotta da Barker et al. nel 1985 [2], è una metodica neurofisiologica non-invasiva che consente l'esplorazione funzionale delle aree motorie corticali, analizzando sia la "conduttività" sia la "eccitabilità" del sistema cortico-spinale nell'uomo [3-4].

La SMT si basa sull'applicazione di campi magnetici (di breve durata ed elevata intensità, 1.5 - 2.5 Tesla) generati tramite una corrente capacitiva fatta scaricare attraverso una bobina posizionata sullo scalpo.

Tale campo magnetico passa non attenuato attraverso le strutture ad elevata resistenza (teca cranica, scalpo) e penetra facilmente nell'encefalo generando una corrente elettrica che attiva le strutture nervose.

La SMT a bassa intensità applicata sull'area motoria corticale di proiezione della mano evoca risposte controlaterali (potenziali evocati motori, PEM) che riflettono l'attivazione transinaptica dei neuroni cortico-spinali, mentre ad intensità maggiore è in grado di evocare i PEM con una latenza minore per attivazione diretta degli assoni cortico-spinali in prossimità dei nodi prossimali, in maniera del tutto simile alla stimolazione elettrica anodica [5].

Col tempo sono stati disegnati specifici protocolli d'applicazione della SMT (stimolazione doppia e ripetitiva) che consentono di valutare funzionalmente popolazioni selettive d'interneuroni corticali.

I diversi protocolli di SMT hanno contribuito allo studio dei meccanismi fisiopatologici ed alla diagnosi differenziale tra MP e parkinsonismi "atipici".

La conduzione motoria

I PEM hanno una latenza d'inizio breve (intorno ai 20 msec. nei muscoli della mano) del tutto compatibile con la conduzione degli impulsi nervosi nella via diretta cortico-spinale.

Il tempo di conduzione motoria centrale (TCMC), cioè il tempo impiegato dagli impulsi nervosi discendenti per transitare nel tratto cortico-spinale, può essere calcolato sottraendo alla latenza dei PEM il tempo di conduzione periferico (determinato, ad esempio, tramite la registrazione dell'onda F).

Il TCCM risulta nella norma nei pazienti affetti da MP [cf. 6], mentre la situazione appare più complessa nei parkinsonismi "atipici".

Il TCMC risulta solitamente normale nei pazienti con DCB [7], ma un suo allungamento è stato descritto in alcuni casi [8].

Nei pazienti affetti da AMS la conduzione motoria centrale può risultare ritardata agli arti inferiori, anche in assenza di segni clinici di disfunzione piramidale [9-10]; tale osservazione, tuttavia, non è stata confermata da altri autori [11].

Anche nei pazienti con PSP sono stati descritti risultati discordanti [12] con un possibile allungamento del TCMC [13] specie nelle fasi più avanzate di malattia e, talora, in associazione alla presenza di segni piramidali.

In generale, tuttavia, il riscontro (non altrimenti spiegabile) di un aumento del TCMC in un paziente con sindrome acinetico-ipertonica dovrebbe sempre porre in discussione la diagnosi di MP.

L'eccitabilità corticale

L'ampiezza e la soglia di comparsa dei PEM sono normali nei pazienti con MP; tuttavia, l'analisi del rapporto tra intensità di stimolazione ed ampiezza delle risposte evocate (curva *input-output*) dimostra un'aumentata eccitabilità in condizioni di riposo ed una ridotta facilitazione durante il movimento volontario [14].

Purtroppo, non sono disponibili analoghi dati nelle diverse forme di parkinsonismo "atipico". L'identificazione di specifici protocolli d'applicazione della SMT ha consentito di analizzare più dettagliatamente le modificazioni d'eccitabilità dei circuiti intracorticali.

Ad esempio, se la SMT è somministrata in corrispondenza dell'area di proiezione corticale di un muscolo volontariamente contratto, il PEM controlaterale è seguito da un periodo di silenzio EMG (noto come "periodo silente" - PS) che può protrarsi per 150-200 msec. La fase iniziale (primi 50 msec.) di questo fenomeno è probabilmente da mettere in relazione a fenomeni inibitori spinali, mentre la parte successiva sarebbe dovuta all'attivazione di circuiti inibitori intracorticali (GABA mediati).

La durata del PS risulta significativamente ridotta nei pazienti affetti da MP [15] e può essere transitoriamente normalizzata dalla somministrazione acuta e cronica di levodopa [16] e dalla chirurgia funzionale.

Al contrario, un aumento della durata del PS è stato descritto in pazienti affetti da PSP ed AMS, con mancata modulazione da parte della stimolazione dopaminergica [17-18].

Utilizzando la tecnica del doppio stimolo è stato osservato che anche l'inibizione intracorticale a breve latenza (GABA mediata) è ridotta nella MP [19] e nella AMS [18, 20]. Queste osservazioni suggeriscono, quindi, un deficit funzionale di alcuni meccanismi inibitori intracorticali, sottolineando possibili differenze tra MP e parkinsonismi "atipici".

Più recentemente, studi con la SMT ripetitiva [21] hanno dimostrato una ridotta facilitazione di meccanismi eccitatori intracorticali come possibile substrato della bradicinesia nella MP.

Non sono, tuttavia, disponibili analoghe osservazioni nei pazienti con forme "atipiche".

Le proiezioni transcallosali

Un PS è facilmente evocabile anche nei muscoli ipsilaterali alla corteccia stimolata.

Si ritiene che tale PS ipsilaterale, caratterizzato da minor durata (circa 50 msec.) ed assente nei pazienti affetti da agenesia del corpo calloso, rifletta l'attivazione di neuroni localizzati nella corteccia motoria stimolata, i cui assoni (attraverso il corpo calloso)

eserciterebbero un'influenza inibitoria sulla corteccia motoria controlaterale, volontariamente attivata [22].

Nei pazienti affetti da DCB, il PS ipsilaterale può essere assente o talmente alterato da essere difficilmente riconoscibile [23] e tale anomalia correla con l'atrofia del corpo calloso documentata dalla RMN cerebrale.

Questo dato, pur avendo una sensibilità inferiore al 50%, è dotato però di una specificità assoluta.

Il PS ipsilaterale risulta, infatti, normalmente elicetabile nei pazienti affetti da MP, AMS e PSP, rivestendo così un sicuro valore diagnostico differenziale [18, 24-25].

BIBLIOGRAFIA

1. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003;18:467-86.
2. Barker AT, Jalinous R, Freston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
3. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P et al. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1297-1307.
4. Abbruzzese G, Trompetto C. Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *J Clin Neurophysiol* 2002;19: 307-321.
5. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A et al. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1998;508:625-633.
6. Cantello R. Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002;19: 272-293.
7. Valls-Solé J, Tolosa E, Martí MJ et al. Examination of motor output pathways in patients with corticobasal ganglionic degeneration using transcranial magnetic stimulation. *Brain* 2001;124:1131-1137.
8. Monza D, Ciano C, Scaioli V et al. Neurophysiological features in relation to clinical signs in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurol Sci* 2003 ;24:16-23.
9. Cruz Martinez A, Arpa J, Alonso M, Palomo F, Villoslada C. Transcranial magnetic stimulation in multiple system and late onset cerebellar atrophies. *Acta Neurol Scand* 1995;92:218-224.
10. Abbruzzese G, Marchese R, Trompetto C. Sensory and motor evoked potentials in multiple system atrophy: a comparative study with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:315-321.
11. Abele M, Schulz JB, Burk K et al. Evoked potentials in multiple system atrophy (MSA). *Acta Neurol Scand* 2000;101:111-115.

12. Molinuevo JL, Valls-Solé J, Valdeoriola F.
The effect of transcranial magnetic stimulation on reaction time in progressive supranuclear palsy.
Clin Neurophysiol 2000;111:2008-2013.
13. Abbruzzese G, Tabaton M, Morena M, Dall'Agata D, Favale E.
Motor and sensory evoked potentials in progressive supranuclear palsy.
Mov Disord 1991;6:49-54.
14. Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Brasil-Neto JP et al.
Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease.
Neurology 1994;44:735-741.
15. Cantello R, Gianelli M, Bettucci D et al.
Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle.
Neurology 1991;41:1449-1456.
16. Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M.
Motor cortical inhibition and the dopaminergic system.
Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism.
Brain 1994; 117: 317-323.
17. Manfredi L, Garavaglia P, Beretta S, Pellegrini G.
Increased cortical inhibition induced by apomorphine in patients with Parkinson's disease.
Neurophysiol Clin 1998;28:31-38.
18. Kuhn AA, Grosse P, Holtz K et al.
Patterns of abnormal motor cortex excitability in atypical parkinsonian syndromes.
Clin Neurophysiol 2004;115:1786-1795.
19. Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC.
Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease.
Ann Neurol 1995;37:181-188.
20. Marchese R, Trompetto C, Buccolieri A, Abbruzzese G.
Abnormalities of motor cortical excitability are not correlated to clinical features in atypical parkinsonism.
Mov Disord 2000;15:1210-1214.
21. Gilio F, Curra A, Inghilleri M et al.
Repetitive magnetic stimulation of cortical motor areas in Parkinson's disease: implications for the pathophysiology of cortical function.
Mov Disord 2002;17:467-473.
22. Trompetto C, Bove M, Marinelli L et al.
Suppression of the transcallosal motor output: a transcranial magnetic stimulation in healthy subjects.
Exp Brain Res 2004;158:133-140.

23. Trompetto C, Buccolieri A, Marchese R et al.
Impairment of transcallosal inhibition in patients with corticobasal degeneration.
Clin Neurophysiol 2003;114:2181-2187.
24. Wolters A, Classen J, Kunesch E, Grossman A, Benecke R
Measurements of transcallosally mediated cortical inhibition for differentiating parkinsonian syndromes.
Mov Disord 2004; 19: 518-528.
25. Trompetto C, Bove M, Marchese R et al.
Transcallosal inhibition: a useful tool in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes?
Mov Disord 19 (Suppl9): S57, 2004.

IL MIOCLONO NEI PARKINSONISMI ATIPICI

Roberto Cantello, Roberto Tarletti

Clinica Neurologica, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

Per **mioclono** intendiamo un **movimento involontario anomalo brusco, breve, improvviso**, come uno scatto od una scossa, causato da una contrazione muscolare (*mioclono positivo*) o dalla sua momentanea interruzione (*mioclono negativo*), alla cui base vi è una scarica di neuroni appartenenti al sistema nervoso centrale.

Classificazione

La classificazione del mioclono è resa difficile da molte variabili, e dal fatto che esso è un segno comune ad una larga serie di patologie.

Vi sono infatti diverse classificazioni.

La più impegnativa è senz'altro quella eziologica, che distingue il mioclono in fisiologico, essenziale, epilettico, e sintomatico.

La classificazione descrittiva include mioclono focale, plurifocale, distrettuale, simmetrico/asimmetrico, assile, generalizzato, ritmico, aritmico, periodico o pseudoperiodico.

Il merito della neurofisiologia clinica è quello di aver impostato una classificazione relativamente semplice, distinguendo il mioclono in corticale, sottocorticale e spinale, in base alla sede di origine.

Il mioclono corticale può essere spontaneo o riflesso.

Tra le forme di mioclono sottocorticale si annoverano ad esempio il mioclono in corso di encefalopatia spongiforme, il mioclono reticolare riflesso e l'ipereplexia.

Infine, il mioclono spinale può essere suddiviso in segmentale o propriospinale a seconda del coinvolgimento di uno o più metameri adiacenti.

Neurofisiologia clinica

Lo studio neurofisiologico del mioclono non deve prescindere da un'attenta **anamnesi** (cause scatenanti o fattori precipitanti) e da un accurato **esame obiettivo** che, oltre a suggerire patologie associate, può definire le principali caratteristiche del mioclono ed individuare il muscolo/muscoli più attivi.

Per la loro importanza, è necessario accennare ai principali approcci neurofisiologici allo studio del mioclono.

Tale argomento è stato oggetto recentemente di estesa revisione (Shibasaki & Hallett, 2005).

Il primo e più semplice approccio è la **registrazione EMG multicanale** del mioclono.

Ciò permette di valutare le caratteristiche (positivo/negativo), la durata e la ritmicità dell'attività EMG, i muscoli coinvolti ed il pattern temporale con cui questi muscoli vengono coinvolti.

La registrazione poligrafica EEG-EMG permette la correlazione delle manifestazioni EMG ed EEG del mioclono.

Lo scopo principale è di rivelare se vi sia un'attività EEG parossistica corrispondente al mioclono e, quindi, di determinarne la morfologia e i rapporti temporali col mioclono stesso. Una tempo-correlazione costante suggerisce l'ipotesi del mioclono corticale.

Per meglio esplorare i correlati EEG del mioclono, è talora necessario "estrarlo" con le stesse tecniche di averaging usate per i potenziali evocati.

È questo il metodo del **back-averaging**, che consiste nell'isolare elettronicamente un tratto di EEG che precede e che segue immediatamente l'evento mioclonico.

Quest'operazione viene ripetuta per 50-100 volte.

Con l'averaging l'attività elettrica non correlata col mioclono si annulla progressivamente mentre le attività EEG *tempo-correlate* al mioclono si sommano a latenza costante, ed appaiono così come un segnale ben definito.

Il "trigger" che sincronizza la sommazione elettronica dei segmenti di segnale è proprio l'inizio del potenziale EMG, correlato elettrico del mioclono (*"jerk-locked averaging"*).

La dimostrazione di un'attività EEG *tempo-correlata* al mioclono viene considerata uno dei criteri principali per la definizione di *mioclono corticale*.

Il tipico reperto è un potenziale EEG bifasico di breve durata, detto *"punta corticale pre-mioclonica"*.

Nel mioclono corticale i potenziali evocati cerebrali spesso sono patologicamente ingranditi (anche più di 10 volte il normale).

Di qui la denominazione di PE. **"giganti"**.

Ciò avviene quasi esclusivamente per i SEP.

Questo reperto, indice di ipereccitabilità corticale, è ritenuto tipico del mioclono corticale. Inoltre, lo stesso stimolo sensoriale che origina i potenziali evocati "giganti", può spesso generare un mioclono riflesso, che elettricamente appare come un "riflesso a lunga latenza" (*long-latency reflex, LLR*), o "riflesso C" (*corticale*).

Ciò allude al fatto che il mioclono si svilupperebbe per attivazione patologica di un circuito "transcorticale".

La latenza tipicamente riferita per il riflesso C nei mm. intrinseci della mano - dopo stimolo di un nervo misto al polso - è di 45-50 ms.

Un tempo ragionevole per percorrere il percorso - afferenza in corteccia (20 ms) - tempo intracorticale (5-10 ms) - efferenza corteccia-muscolo (20 ms).

Quando ad un mioclono riflesso non fa riscontro un SEP gigante, ciò fa propendere per un'origine sottocorticale.

E' del resto possibile, in una vasta serie di patologie, registrare SEP giganti senza mioclono riflesso.

Esistono infine "riflessi C" con latenze intorno ai 40 msec (o inferiori): anche in questi casi l'effettiva origine del mioclono sarebbe sottocorticale.

Infine la **stimolazione magnetica transcranica** fornisce informazioni sullo stato di eccitabilità della corteccia motoria primaria e riveste un naturale interesse nello studio del mioclono corticale, in cui appunto si postula un'abnorme ipereccitabilità di questa regione.

Il mioclono nelle sindromi parkinsoniane

Le malattie neurodegenerative sono una causa importante di mioclono secondario.

In questo numeroso ed eterogeneo gruppo di patologie, il mioclono è frequentemente osservato in associazione a numerose sindromi parkinsoniane, soprattutto quelle atipiche, tra cui demenza a corpi di Lewy, degenerazione corticobasale e atrofia multi-sistemica.

Meno frequentemente, il mioclono si associa a sindromi rigido-acinetiche come la malattia di Huntington, l'atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana o le sindromi parkinsoniane iatrogene. Infine, in alcune demenze, il mioclono si può associare a sintomi extrapiramidali come

avviene nella malattia d'Alzheimer, nella malattia di Creutzfeldt-Jakob e nella demenza fronto-temporale.

Il mioclono non è tipico della malattia di Parkinson idiopatica, soprattutto nei pazienti "drug-naïve".

Raramente è possibile osservare un mioclono notturno indotto da L-DOPA, di tipo bilaterale e simmetrico.

Altrettanto rara è l'eventualità che l'amantadina generi un mioclono multifocale e asimmetrico, che interessa frequentemente la muscolatura facciale.

Il mioclono è un reperto più frequente nei pazienti in cui la sindrome parkinsoniana si associa a demenza (malattia di Parkinson-demenza, demenza a corpi di Lewy).

Al momento non è stabilito il ruolo della diffusa presenza corticale di corpi di Lewy nella sua genesi.

Nella **demenza a corpi di Lewy** il mioclono era comunque presente nel 15-20% di casi autopticamente confermati.

Tale incidenza è probabilmente sottostimata.

Infatti, un mioclono particolarmente frequente in questa patologia è di tipo riflesso, stimolo-indotto, e non si rileva se non selettivamente ricercato.

Il mioclono è presente nel 55% dei pazienti con **degenerazione corticobasale** e rappresenta una caratteristica distintiva di questa taupatia.

Il mioclono è solitamente focale, interessa la muscolatura distale dell'arto affetto, può essere spontaneo, d'azione o stimolo-indotto.

La registrazione EMGrafica evidenzia la presenza di *burst* rapidi (25-50 ms) di scariche ipersincrone.

Talora la successione di treni di *burst* può dare l'erronea sensazione clinica di un tremore a bassa frequenza (2 Hz).

È stato ipotizzato che questo mioclono sia di origine corticale, nonostante non presenti SEP "giganti" né attività EEG pre-mioclonica al back-averaging.

Inoltre, la latenza del mioclono riflesso nella degenerazione corticobasale è più breve della latenza del tipico mioclono corticale riflesso.

Non è comunque stabilito se le caratteristiche neurofisiologiche del mioclono siano specifiche e dunque distintive della degenerazione corticobasale.

Esse risentono poi della fase di malattia in cui vengono studiate.

La **paralisi sopranucleare progressiva** (PSP) è una "taupatia" in cui invece il mioclono è stato descritto molto raramente.

Aneddoticamente, in un paziente è stato segnalato associarsi a crisi epilettiche.

In questo caso, all'esame autoptico, oltre alla caratteristica patologia sottocorticale si evidenziava un diffuso coinvolgimento corticale.

Infine, è stato descritto nella PSP anche un mioclono palatale.

Nell'**atrofia multisistemica** (MSA), il mioclono, quando specificamente ricercato, è piuttosto frequente.

Talora alcuni autori si riferiscono ad esso con termini non appropriati quali "tremore irregolare scattante" ("*jerky irregular tremor*").

Nei pazienti con MSA si possono in realtà evidenziare molti tipi di mioclono: stimolo-indotto, fotico riflesso, d'azione, spontaneo, reazioni di soprassalto.

Il mioclono stimolo-indotto è la forma più comune.

In una numerosa serie di pazienti, il mioclono era più frequente nella forma MSA-P (37%) rispetto alla forma MSA-C (6%).

Questo dato non è stato sempre confermato.

Infatti, ad esempio, un gruppo di pazienti affetti da MSA-C presentava un mioclono focale riflesso caratterizzato da movimenti rapidi, talora multipli, di flessione-estensione delle mani in risposta ad un singolo stimolo sensitivo.

Circa la metà di questi pazienti presentava anche un mioclono fotico riflesso e, più rara-

mente, un mioclono spontaneo o d'azione.

Lo studio neurofisiologico evidenziava un "riflesso C" ed un aumento dell'ampiezza delle componenti corticali dei SEP.

Ciò suggerirebbe un'origine corticale del mioclono nella MSA.

Alcuni autori hanno evidenziato, in pazienti con MSA-P, fini e rapidi movimenti involontari delle mani e delle dita che hanno definito "tremore scattante" (*"jerky tremor"*).

Lo studio neurofisiologico ha rivelato trattarsi di una forma di mioclono d'azione e posturale che è stato dunque definito "mini-poli-mioclono".

Esso non si accompagna a SEP giganti o attività EEG pre-mioclonica.

Nonostante ciò, si suppone che alla sua base ci sia una ipereccitabilità della corteccia motoria.

Più sporadicamente, invece, si sono evidenziate prove a favore di una genesi tronco-encefalica del mioclono nell'MSA.

Infatti in un paziente con MSA-P si evidenziava un mioclono generalizzato durante il sonno notturno.

La latenza era consistente con un'origine tronco-encefalica.

Infine, si segnala che pazienti con MSA-P presentano frequentemente risposte miocloniche inesauribili localizzate alla muscolatura facciale o, più raramente, diffuse a tutto il corpo in risposta ad uno stimolo somestesico improvviso ("reazione di soprassalto", specie da "tapping" del naso).

In conclusione, benchè il mioclono sia un segno di rilevante importanza nei parkinsonismi atipici, la sua frequenza e le caratteristiche variano decisamente da una forma all'altra. Non sempre è possibile stabilire una chiara relazione tra la presentazione clinica, i caratteri neurofisiologici e la patogenesi.

E' lecito attendersi che ulteriori studi su campioni più numerosi contribuiscano a chiarire detta relazione, facilitando così la diagnosi e permettendo un più razionale approccio terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

Shibasaki H, Hallett M.
Electrophysiological studies of myoclonus.
Muscle Nerve 2005; 31:157-174

Shafiq M, Lang AE.
Myoclonus in parkinsonian disorders.
Adv Neurol 2002; 89: 77-83

UNA NUOVA FORMULAZIONE DI LEVODOPA PER OTTIMIZZARE IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Josè A. Obeso

Universidad de Navarra, Pamplona

Nella terapia della malattia di Parkinson la levodopa, associata a inibitori periferici della dopa-decarbossilasi è il farmaco più comunemente utilizzato.

L'efficacia antiparkinsoniana della levodopa perdura a lungo durante l'evoluzione della malattia di Parkinson; tuttavia essa viene a ridursi a seguito delle complicanze motorie. Queste si verificano in circa il 50 - 80% dei pazienti parkinsoniani, che abbiano ricevuto levodopa per più di 5 - 10 anni; più facilmente insorgono nei pazienti che hanno sviluppato la malattia sin dall'età giovanile.

Le fluttuazioni motorie rappresentano la maggior causa di disabilità del paziente; in estremo si può giungere ad una situazione di alternanza tra ON complicato da discinesie severe ed OFF con parkinsonismo invalidante (1,2).

L'origine delle complicanze motorie è principalmente correlata alla perdita del meccanismo di auto-regolazione a livello della sinapsi dopaminergica striatale, che condiziona rilevanti oscillazioni nella disponibilità della dopamina sintetizzata a partire dalla levodopa somministrata oralmente.

Man mano che il processo neurodegenerativo progredisce, l'attività dopaminergica diviene dipendente dall'apporto esogeno di levodopa.

Pertanto, i fattori farmacocinetici che modificano la disponibilità centrale di levodopa-dopamina acquisiscono un'importanza singolare.

Evidenze da modelli animali di Malattia di Parkinson

Molti studi su primati trattati con MPTP dimostrano che le discinesie sono più frequenti quando il trattamento viene iniziato con farmaci a breve durata d'azione come levodopa, quinpirole, (+)-PHNO e SKF 82958, che con dopamino-agonisti a lunga durata come bromocriptina e ropinirolo.

Agonisti dopaminergici a breve durata inducono discinesie quando somministrati in modo intermittente, ma non quando somministrati in continuo tramite pompa di infusione (3).

Il trattamento intermittente con levodopa determina un'espressione del recettore D3 nei neuroni striatali ad espressione D1 in ratti lesionati con 6-OHDA.

Tale induzione ectopica va in parallelo allo sviluppo di una sensibilizzazione comportamentale alla levodopa e non si verifica quando la levodopa è somministrata in continuo (4,5).

La denervazione dopaminergica causa una "upregulation" del mRNA per la proencefalina (PPE) ed una "downregulation" del mRNA per la dinorfina e la sostanza P in modelli di malattia di Parkinson, sia su roditori che primati.

In primati trattati con MPTP, il trattamento intermittente con levodopa induce discinesie entro poche settimane.

In questi animali la levodopa normalizza l'espressione genica della sostanza P, mentre non ha effetto significativo sull'espressione di PPE.

Per contro, il trattamento con agonisti dopaminergici a lunga durata d'azione normalizza la PPE e non è associata a discinesia in animali "naive" (3).

La somministrazione intermittente di agenti a breve durata come U91356A è associata a discinesie e corrisponde a mutamenti genici per PPE; ciò non si verifica in seguito ad infusione continua (6).

Le discinesie sono meno probabili in primati lesionati parzialmente con MPTP e quando la levodopa viene data insieme ad un inibitore delle COMT (7).

Evidenze da studi clinici

Ai fini di supportare, anche in clinica, il razionale che farmaci a lunga durata d'azione possano essere associati a minor rischio di discinesie e fluttuazioni motorie, sono stati condotti alcuni studi prospettici, randomizzati, doppio cieco, controllati di confronto tra terapia iniziale con levodopa o con dopamino-agonisti.

Ciascun studio è stato favorevole ai dopamino-agonisti nel ridurre significativamente il rischio di complicanze motorie.

Questi benefici sono rimasti persino quando è stata aggiunta levodopa supplementare, sebbene la frequenza delle discinesie sia aumentata.

Degno di interesse il fatto che i pazienti randomizzati a levodopa iniziale, hanno migliorato la parte motoria dell' UPDRS, anche se la levodopa, se necessario, poteva essere aggiunta in entrambi i gruppi di trattamento.

Questo risultato ha creato alcune discussioni se iniziare la terapia per il Parkinson con un dopamino-agonista per ridurre il rischio di complicanze motorie o con levodopa per migliorare la risposta terapeutica.

Rimane inoltre dubbio se benefici comparabili possano essere raggiunti da pazienti trattati con levodopa inizialmente e con l' agonista introdotto più tardi, anche se studi specifici sono attivi.

Ci sono alcune evidenze che la somministrazione continua di farmaci dopaminergici possano trattare complicanze motorie stabilizzate.

Si è dimostrato un miglioramento dei disturbi motori indotti da levodopa orale dopo infusione continua di apomorfina, lisuride o levodopa (3).

Inoltre recenti studi di farmacocinetica suggeriscono che il punto più importante è primariamente legato alla stabilizzazione dei livelli plasmatici della levodopa, associata alla "eliminazione" di cadute del livello stesso indipendentemente dal dosaggio assoluto (8).

Nel corso delle terapie convenzionali, nei pazienti con malattia di Parkinson complicata, si possono verificare anche più volte nella giornata, ritardi o assenza di risposta clinica dopo la assunzione della compressa di levodopa.

La risposta motoria, cioè, diviene non più prevedibile e puntuale.

Il "wearing-off" è generalmente il fenomeno che compare più precocemente e consiste in una caduta della performance motoria dopo un periodo di tempo dal trattamento con levodopa, che si risolve dopo la successiva somministrazione del farmaco.

Il fenomeno è prevedibile da parte del paziente ed è strettamente legato ai livelli plasmatici di levodopa.

I "wearing-off", infatti, possono essere controllati garantendo costanti livelli plasmatici di levodopa mediante infusione endovenosa continua.

Dato che la farmacocinetica del farmaco non cambia durante il corso degli anni di trattamento e dato che nei primi anni la risposta è costante, si ritiene che la comparsa di questo fenomeno sia dovuta alla modificazione della risposta farmacodinamica.

Infatti, il "wearing-off" si verifica anche con dopamino-agonisti con emivita più lunga della levodopa (9).

Per controllare tali fenomeni bisogna fare in modo che il tasso plasmatico della levodopa si mantenga il più a lungo possibile sopra la soglia (8).

Il "delayed-on" compare generalmente successivamente al fenomeno del "wearing-off" e consiste nell'aumento del tempo di latenza dell'efficacia clinica, che intercorre tra l'assunzione della compressa ed il beneficio motorio.

In alcuni casi l'efficacia della terapia fallisce del tutto e la dose di levodopa non sortisce alcun effetto clinico, costringendo il paziente a lunghi periodi di immobilità ("no-on"). Questo fenomeno è molto comune durante le ore postprandiali e pomeridiane. Il "delayed-on" rappresenta una parte consistente (68%) del complessivo OFF giornaliero dei pazienti.

Mentre il "wearing-off" è maggiormente migliorabile con alcune terapie combinate, quali l'introduzione di farmaci dopamino-agonisti, inibitori delle COMT e/o MAO, il "delayed-on" resta spesso di difficile risoluzione.

Le cause più significative di questo problema sono da ricercare negli ostacoli periferici all'assorbimento della levodopa, che si ripercuotono nel profilo plasmatico e, quindi, sull'azione clinica (9,10).

Razionale d'uso di melevodopa/carbidopa

L'assorbimento di levodopa avviene nel primo tratto del piccolo intestino ed è influenzato dallo svuotamento gastrico, spesso alterato nei pazienti parkinsoniani. Infatti il rallentato transito gastrico può ridurre la quota di levodopa biodisponibile in quanto la levodopa rimane nello stomaco dove non può essere assorbita.

Soluzioni orali di levodopa potrebbero migliorare l'assorbimento.

Ma la levodopa è notoriamente caratterizzata da: scarsa solubilità in acqua, instabilità chimica (ossidazione), instabilità enzimatica (decarbossilazione).

Melevodopa è un derivato della levodopa, studiato per migliorarne le proprietà chimico-fisiche, la cinetica di assorbimento e la costanza di attività.

In confronto a levodopa, melevodopa presenta le seguenti caratteristiche:

- **Solubilità:**
melevodopa è circa 250 volte più solubile di levodopa.
Formulazioni solubili di melevodopa richiedono volumi di liquido molto ridotti rispetto a levodopa.
- **Costante di ionizzazione:**
La basicità del gruppo amminico di melevodopa è ridotta di 1.29 unità di pKa rispetto a levodopa.
A pH fisiologico melevodopa è prevalentemente in forma non ionizzata, levodopa è prevalentemente in forma ionizzata.
- **Lipofilia:**
melevodopa è più lipofila di levodopa.
La maggiore lipofilia consente a melevodopa una più rapida diffusione nei compartimenti lipofili e all'interno della parete intestinale in fase di assorbimento.

La combinazione di melevodopa e carbidopa, sviluppata come compressa effervescente, è quindi molto solubile e la soluzione ottenuta raggiunge rapidamente la sede dell'assorbimento evitando i rischi di degradazione a livello gastrico e assicurando livelli plasmatici efficaci di levodopa.

La modalità di somministrazione in soluzione permette un assorbimento uniforme con riduzione delle variazioni di dopemia riscontrabili con le formulazioni solide di levodopa disponibili, probabilmente correlabili all'evidenziazione clinica delle fluttuazioni motorie.

Può risultare particolarmente utile nei pazienti con discinesie gastriche attribuibili alla patologia, nei pazienti con disfagia o comunque nei soggetti incapaci di assumere preparazioni solide.

Sono stati effettuati numerosi studi clinici in pazienti parkinsoniani con delayed ON pomeridiano, mattutino, o con ripetuti periodi di OFF durante la giornata.

La combinazione di melevodopa e carbidopa, rispetto alla levodopa standard, ha

evidenziato un beneficio terapeutico sulle fluttuazioni motorie, riducendo il periodo totale giornaliero di blocco, abbreviando il periodo di latenza all'"ON" e prolungando la durata dell'"ON".

Concludendo, melevodopa é un farmaco di grande interesse pratico nel trattamento del "wearing off".

Il suo uso é semplice e rappresenta un'interessante opzione terapeutica.

Dal punto di vista dei meccanismi fisiopatologici delle complicanze motorie, risulta interessante osservare la possibilità che un uso precoce di melevodopa eviti le ampie variazioni dello stato dopaminergico e le modificazioni fisiologiche nei gangli basali, e che pertanto potrebbe ridurre l'intensità delle fluttuazioni motorie che tipicamente si associano all'uso della levodopa nella malattia di Parkinson.

BIBLIOGRAFIA

1. Rajput AH, Fenton ME, Birdi S, et al.
Clinical-pathological study of levodopa complications.
Mov Disord 2002;17:289–296.
2. Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Stemic N.
Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations
in young-onset Parkinson's disease.
Neurology 1991;41:202–205.
3. Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, et al.
Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies.
Mov Disord 2004;19:997–1005.
4. Bordet R, Ridray S, Carboni S, Diaz J, Sokoloff P, Schwartz JC.
Induction of dopamine D3 receptor expression as a mechanism
of behavioral sensitization to levodopa.
Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:3363-3367.
5. Bordet R, Ridray S, Schwartz JC, Sokoloff P.
Involvement of the direct striatonigral pathway in levodopa-induced sensitization
in 6-hydroxydopamine-lesioned rats.
Eur J Neurosci 2000;12:2117-2123.
6. Morissette M, Goulet M, Soghomonian JJ, et al.
Preproenkephalin mRNA expression in the caudate-putamen of MPTP monkeys
after chronic treatment with the D2 agonist U91356A in continuous or intermittent
mode of administration: comparison with L-DOPA therapy.
Brain Res Mol Brain Res 1997;49:55-62.
7. Jenner P, Al-Bargouthy G, Smith L, Kupoppamaki M, Jackson M, Rose S, et al.
Initiation of entacapone with levodopa further improves antiparkinsonian activity
and avoids dyskinesia in the MPTP primate model of Parkinson's disease.
Neurology 2002;58((suppl 3)):A374.
8. Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW.
Intermittent vs continuous levodopa administration in patients
with advanced Parkinson disease.
Arch Neurol 2005; 62: 905-910.
9. Stocchi F.
Melevodopa: nuovo approccio farmacologico nella terapia
della malattia di Parkinson.
Neurol Sci 2003; 24: S819-S821.
10. Merims D, Djaldetti R, Melamed E.
Waiting for ON: a major problem in patients with Parkinson disease
and ON/OFF motor fluctuations.
Clin Neuropharmacol. 2003; 26 (4): 196-198.

RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO EUROPEO SU PAZIENTI PARKINSONIANI

Ubaldo Bonuccelli *

*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa,
UOC Neurologia, USL 12 di Viareggio*

Introduzione

La terapia con levodopa+inibitori periferici della Dopa-decarbossilasi (IPDD) (Carbidopa, Benserazide) risulta a tutt'oggi il trattamento più efficace nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP) (1).

Tuttavia dopo 5 anni il 50% dei pazienti manifesta fluttuazioni nella risposta motoria, inizialmente prevedibili ("wearing off" o "end of dose deterioration"), e con il passare del tempo improvvise, casuali e poco correlate alla assunzione di levodopa (fenomeno "on" - "off").

La patogenesi delle fluttuazioni motorie vede al primo posto i meccanismi centrali di sensibilizzazione del recettore dopaminergico post-sinaptico; ma un ruolo importante è rivestito anche dai meccanismi periferici di natura farmacocinetica, relativi all'assorbimento della levodopa che non avviene a livello gastrico ma soltanto intestinale, grazie ad un carrier specifico.

Pertanto numerose situazioni in cui lo svuotamento gastrico è alterato o ritardato, possono determinare ritardi e variabilità nell'assorbimento intestinale della levodopa.

La somministrazione di levodopa in soluzione orale potrebbe costituire un mezzo atto a favorire l'assorbimento intestinale del farmaco, ma la scarsa solubilità in acqua della levodopa è un fattore limitante questa strategia.

Melevodopa/carbidopa è una combinazione di metilestere della levodopa (melevodopa) e carbidopa, in compresse effervescenti a dosi unitarie equivalenti alla levodopa standard del commercio.

Le compresse sono molto solubili e la soluzione ottenuta raggiunge rapidamente la sede dell'assorbimento, assicurando livelli plasmatici meno variabili di levodopa (2).

Su tale rationale di impiego, è stato condotto uno studio controllato in doppio cieco, su pazienti affetti da MP con frequenti fluttuazioni motorie giornaliere.

La dose giornaliera di levodopa/carbidopa in compresse standard doveva rimanere invariata o essere completamente sostituita da dosi equivalenti di melevodopa/carbidopa, secondo randomizzazione, per un confronto di efficacia e tollerabilità dopo tre mesi di trattamento.

Pazienti e metodi

I pazienti sono stati arruolati e seguiti in 21 centri italiani e 18 centri spagnoli, secondo disegno randomizzato, doppio cieco con mascheramento, per gruppi paralleli.

I pazienti eleggibili dovevano avere una diagnosi di MP, con almeno due dei segni cardinali (tremore a riposo, bradicinesia, rigidità) e nessuna altra causa nota di parkinsonismo.

Il grado di malattia doveva essere III - V alla scala di Hoehn-Yahr.

Inoltre il criterio di inclusione fondamentale era rappresentato da una durata dei periodi OFF di almeno due ore nella giornata.

La precedente terapia con levodopa / IPDD veniva sostituita con melevodopa/carbidopa o con levodopa / carbidopa standard nello stesso numero di somministrazioni, non superando la dose di 1000 mg/die di levodopa.

La durata di studio è stata di tre mesi; alcuni pazienti hanno avuto l'opportunità di proseguire la terapia per l'anno seguente.

Come variabile primaria di efficacia è stata considerata la variazione media di durata dell' OFF giornaliero alla visita finale (3 mesi) rispetto al basale.

Tale parametro è stato rivalutato anche alle visite intermedie mensili unitamente ad altri parametri secondari come il numero di blocchi giornalieri, la durata di mobilità con o senza discinesie, l'UPDRS totale e parziale per scale I, II, III, IV; la scala Schwab and England ed una valutazione finale dei benefici terapeutici espressa sia dal medico che dal paziente (CGI).

Alla visita finale è stato valutato il numero di pazienti "responder", definiti come coloro che avevano una riduzione di almeno il 20% del periodo OFF basale.

Gli eventi avversi sono stati raccolti ad ogni visita mensile, così come i parametri vitali; i test di laboratorio così come i movimenti involontari utilizzando la AIMS sono stati valutati alla visita basale e finale.

Il principale strumento di valutazione è stato il diario giornaliero su cui il paziente doveva registrare ogni 30 minuti la presenza di OFF o di ON con o senza discinesie o di ore di sonno. Il medico doveva spiegare al paziente la compilazione corretta del diario avvalendosi di una fase di run-in con utilizzo di diari di prova.

In seguito il paziente doveva compilare i diari nei 3 giorni precedenti ciascuna visita (basale, settimana 1, settimana 4, settimana 8 e settimana 12).

I valori medi giornalieri, in minuti, di questi parametri nei 3 giorni di valutazione sono stati analizzati, calcolando l'intervallo di confidenza al 95% per la variazione media dal valore basale.

Risultati

La popolazione *intention to treat* (ITT) è risultata composta da 140 pazienti trattati con melevodopa/carbidopa e 62 pazienti trattati con levodopa / carbidopa.

La nuova combinazione, a differenza della formulazione standard, è stata in grado di ridurre la durata dell'OFF totale giornaliero, di circa 40 minuti ($p=0.005$), fin dalla prima settimana di trattamento.

Ha dimostrato inoltre un trend statistico al confronto tra trattamenti ($p=0.07$), verso levodopa / carbidopa sulla variabile primaria di efficacia (figura 1).

Inoltre melevodopa/carbidopa ha aumentato al termine dei tre mesi di terapia il tempo in ON, di 40.7 minuti ($p=0.006$), (Figura 2).

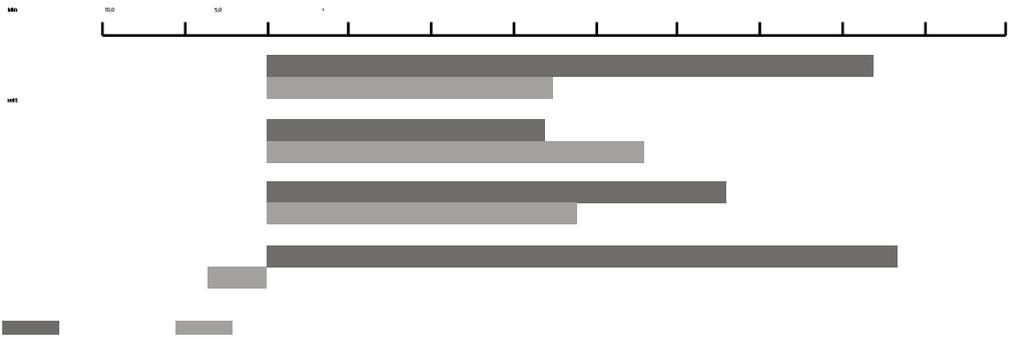
Il punteggio totale all'UPDRS misurato in OFF è migliorato significativamente dopo 12 settimane di trattamento solo con melevodopa/carbidopa (tabella 1).

La percentuale di pazienti con riduzione di almeno il 20% del tempo giornaliero in OFF è stata del 40.7% nel gruppo melevodopa/carbidopa e del 32.2% nel gruppo levodopa / carbidopa.

Il profilo di tollerabilità dei due farmaci è risultato simile con eventi avversi tipici della terapia dopaminergica (tabella 2).

Il numero superiore di eventi avversi nel gruppo melevodopa/carbidopa può essere correlato all'aumentata attività dopaminergica indotta dal farmaco.

Figura 1 Riduzione media del tempo in OFF rispetto al basale, per trattamento



* p=0.05 a settimana 1; p=0.049 a settimana 8; p=0.05 a settimana 12 con melevodopa/carbidopa (MEL+CD)

Figura 2 Confronto tra melevodopa/carbidopa (MEL+CD) e levodopa/carbidopa (LD+CD) nella variazione media del periodo di ON a 12 settimane rispetto al basale

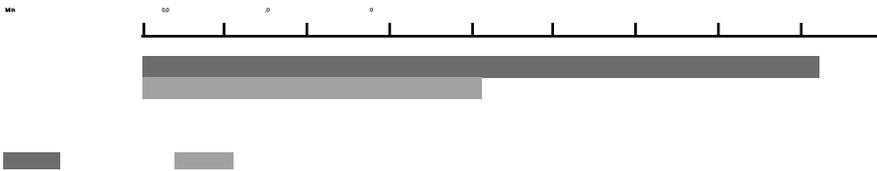


Tabella 1 Variazioni all'UPDRS a 12 settimane rispetto al basale

UPDRS (punteggio)	MEL+CD			LD+CD		
	Differenza media	P	95%CI	Differenza media	P	95%CI
Totale in OFF	-4.2	0.0001	-7.8, -2.7	-3.1	0.066	-6.4, +0.2
Totale in ON	-3.3	0.0001	-5.8, -1.9	-3.9	0.005	-6.8, -1.2
Motoria in OFF	-2.3	0.01	-4.9, -0.6	-1.4	0.27	-4.2, +1.2
Motoria in ON	-1.2	0.03	-3.0, -0.1	-2.2	0.016	-4.6, -0.5
Mentale/umore	-0.09	0.48	-0.36, +0.17	+0.07	0.65	-0.29, +0.43
ADL	-2.1	0.0001	-3.0, -1.53	-1.8	0.01	-2.4, -0.31
Schwab & England	+6.0	0.0001	+3.4, +7.2	+4.4	0.009	+0.9, +6.2

Tabella 2 Reazioni avverse riportate nei due gruppi di trattamento durante i 3 mesi di studio

Numero totale di pazienti con almeno una reazione avversa		MEL+CD		LD+CD	
		52/149 N	34,90 %	18/71 N	25,35 %
Disturbi gastrointestinali	Pazienti totali	7	4,70	5	7,04
	Dolore addominale superiore	0	0,00	1	1,41
	Constipazione	0	0,00	1	1,41
	Diarrea	1	0,67	0	0,00
	Secchezza della bocca	1	0,67	0	0,00
	Dispepsia	1	0,67	1	1,41
	Nausea	5	3,36	1	1,41
	Dolore esofageo	1	0,67	0	0,00
	Vomito	0	0,00	1	1,41
Disturbi generali e legati alla somministrazione	Pazienti totali	1	0,67	0	0,00
	Deterioramento fisico generale	1	0,67	0	0,00
Danno, avvelenamento, complicanze procedurali	Pazienti totali	3	2,01	0	0,00
	Caduta	3	2,01	0	0,00
	Frattura arto superiore	1	0,67	0	0,00
Disturbi SNC	Pazienti totali	38	25,50	13	18,31
	Capogiro	2	1,34	0	0,00
	Discinesia	32	21,48	13	18,31
	Cefalea	4	2,68	0	0,00
	Malattia di Parkinson	2	1,34	0	0,00
Disturbi psichiatrici	Pazienti totali	8	5,37	4	5,63
	Ansia	1	0,67	1	1,41
	Confusione	3	2,01	0	0,00
	Delirio	1	0,67	1	1,41
	Allucinazione	4	2,68	2	2,82
	Insonnia	1	0,67	0	0,00
	Attacco di panico	0	0,00	1	1,41
	Disturbi del sonno	1	0,67	0	0,00
Disturbi cutanei e sottocutanei	Pazienti totali	1	0,67	0	0,00
	Iperidrosi	1	0,67	0	0,00

Commenti e conclusioni

La riduzione dei periodi di blocco ed il concomitante prolungamento dei periodi di mobilità riscontrati durante la giornata in stato di veglia evidenziano una maggiore efficacia di melevodopa/carbidopa rispetto a levodopa/carbidopa nel controllo delle fluttuazioni motorie.

Melevodopa/carbidopa è stata in grado di ridurre di 40 minuti medi la durata dell'OFF giornaliero, variabile primaria dello studio, a partire dalla prima settimana di trattamento. Dopo 12 settimane di terapia, si è osservata una tendenza di superiorità di melevodopa/carbidopa verso levodopa/carbidopa ($p=0.07$).

L'esclusione dall'analisi di due pazienti "outliers", riducendo la variabilità tra i pazienti trattati con melevodopa/carbidopa, permette il raggiungimento della significatività statistica.

La superiorità di melevodopa/carbidopa è stata confermata dalle variabili secondarie di efficacia:

- riduzione del numero medio di periodi OFF, raggiunta più precocemente con melevodopa/carbidopa rispetto a levodopa/carbidopa ;
- incremento dell' ON statisticamente significativo (+40.7 min.; $p= 0.006$) e clinicamente rilevante dopo 12 settimane, solo nel gruppo melevodopa/carbidopa;
- miglioramento significativo dell'UPDRS totale, valutata in OFF (-4.2; $p=0.0001$), dopo trattamento con melevodopa/carbidopa per 12 settimane;
- percentuale di responder ottenuta con melevodopa/carbidopa superiore a quella osservata con levodopa / carbidopa (40.7 vs 32.2%).

La tollerabilità delle due forme di levodopa in studio si è dimostrata simile, in termini di percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento per eventi avversi e numero di pazienti con eventi avversi severi.

La percentuale di pazienti con eventi avversi seri è stata inferiore nel gruppo melevodopa/carbidopa rispetto al gruppo levodopa/carbidopa (2.6 vs 5.6%).

La percentuale di pazienti che hanno riportato eventi avversi correlati ai farmaci in studio, è stata superiore nel gruppo trattato con melevodopa/carbidopa (34.9 vs 25.3%). Questa differenza è principalmente dovuta al numero di episodi di allucinazioni, segno di aumentata attività dopaminergica.

Tre pazienti (4.2%) in trattamento con levodopa/carbidopa hanno interrotto per segni di eccessiva attività dopaminergica (allucinazioni, discinesie e delirio), rispetto a dieci (6.7%) del gruppo melevodopa/carbidopa (discinesie, allucinazioni, confusione, delirio).

L'ON con discinesie non è aumentato con melevodopa/carbidopa e contemporaneamente il punteggio all'AIMS non è peggiorato, evidenziando un buon controllo sui movimenti delle estremità.

L'impressione globale (CGI), sia dello sperimentatore che del paziente, sul nuovo trattamento melevodopa/carbidopa è stata positiva.

Lo studio porta a concludere che questa terapia è efficace e ben tollerata nel Parkinson avanzato caratterizzato da frequenti fluttuazioni motorie.

BIBLIOGRAFIA

1. Olanow CW, Agid J, Mizuno J et al.
Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies.
Mov Disord. 2004; 19: 997-1005.
2. Investigator's Brochure. MELEVODOPA/CARBIDOPA – DREF.
Melevodopa plus Carbidopa effervescent tablets (Parkinson's Disease).
IB nr. DM/IB/2804/002/00 2002.

* *Sperimentatori appartenenti al Gruppo di Studio Europeo di melevodopa + carbidopa:*

Ruggieri, Stocchi, Vacca (Pozzilli / Roma); Toso (Vicenza); Onofij e Thomas (Pescara); Nordera e Mesiano (Vicenza); Valzania (Bologna); Bonuccelli e Del Dotto (Pisa/Viareggio); Gigli e Brotini (Udine); Scarzella (Torino); Albanese (Milano); Abbruzzese (Genova); Piccolo (Milano); Bono e Martignoni (Varese); Scaglioni (Fidenza); Marotta (Lecco); Lamberti (Bari); Zappia (Catania); Tamma e Caputo (Milano); Bracco (Padova); Barone (Napoli); Trianni e Toni (Lecce); Pezzoli (Milano); Obeso e Rodriguez Oroz (Pamplona); Gonzalez Maldonado (Granada); Chacon (Siviglia); Lopez del Val (Saragoza); Tolosa e Pileri (Barcellona); Kulisevsky (Barcellona); Velasquez (Toledo); Lopez (Avila); Castro (Santiago di Compostela); Catalan (Madrid); Vela (Alcorcon - Madrid); Mateo (Madrid); Vivancos (Madrid); Martinez (Madrid); Pondal (Leganes); Linazasoro (San Sebastian); Lezcano (Bilbao); Burguera (Valencia).

EFFETTO DELLO SVUOTAMENTO GASTRICO DELLA LEVODOPA SUL COMPORTAMENTO DEL MALATO DI PARKINSON

Enrico Corazzari¹, Nadia Pallotta¹, Fabrizio Stocchi²

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Roma "La Sapienza"

² IRCCS, Neuromed, Pozzilli (Isernia)

Lo svuotamento gastrico ritardato è un evento non infrequente nei pazienti affetti da malattia di Parkinson e può causare diversi disturbi quali il senso di sazietà precoce, distensione addominale, nausea, vomito, che talora inducono a ridurre l'introito alimentare con conseguente perdita di peso e malnutrizione.

La Levodopa (L-DOPA) assunta per via orale è il trattamento più efficace della malattia di Parkinson.

Essa non è assorbita a livello dello stomaco, ma del duodeno e del digiuno.

La velocità e la quantità di L-DOPA assorbita a livello intestinale è strettamente dipendente dal tempo di svuotamento gastrico.

In presenza di rallentato svuotamento gastrico, la prolungata permanenza della L-DOPA nello stomaco ha tre conseguenze negative.

La prima è che viene ritardato l'arrivo del farmaco nei tratti intestinali deputati all'assorbimento.

La seconda è che, per azione della Dopa - decarbossilasi presente nella mucosa gastrica il farmaco viene convertito in dopamina nello stomaco diminuendo la sua disponibilità a livello del sistema nervoso centrale.

La terza è che la dopamina formatasi nello stomaco tenderà a stimolare i recettori situati a livello dello stomaco con conseguente ipotonia delle pareti gastriche e ulteriore rallentamento dello svuotamento gastrico.

Un assorbimento insufficiente o ritardato di L-DOPA può essere la causa di una fase di "on" ritardato ed insufficiente in pazienti con Parkinson avanzato con stomaci atonici.

E' stato visto infatti che, talora, nei pazienti con malattia di Parkinson la compressa di L-DOPA può rimanere nello stomaco per molto tempo non raggiungendo quindi il sito intestinale di assorbimento e ritardando l'inizio dell'effetto terapeutico.

E' stato anche dimostrato che l'infusione di L-DOPA liquida direttamente nel duodeno assicura una risposta terapeutica al farmaco prevedibile e valida.

Inoltre i livelli plasmatici di L-DOPA dopo infusione intraduodenale sono molto più stabili che dopo infusione intragastrica.

Una fase ritardata o insufficiente di "on" avviene più frequentemente dopo assunzione di L-DOPA prima del pasto, che a sua volta può alterare la solubilità del farmaco e rallentare ulteriormente lo svuotamento gastrico.

L'ecografia è un metodo affidabile e non-invasivo per studiare il tempo di svuotamento gastrico e per lunghi periodi, in condizioni fisiologiche, i rapporti temporali tra le contrazioni antrali, l'apertura e la chiusura del piloro, il flusso transpilorico e la miscelazione del contenuto gastrico durante la fase postprandiale di digestione e di svuotamento di un pasto calorico.

In particolare l'ecografia ha permesso di identificare dopo pasto un fenomeno motorio caratterizzato dalla formazione di una camera comune tra antro, piloro e duodeno: in altre parole il piloro si apre e mette in comunicazione l'antro con il duodeno per lunghi periodi di tempo, durante i quali si verificano movimenti anterogradi, retrogradi (quando il contenuto che passa in duodeno è solido e torna nello stomaco per essere triturato) e di va viene.

La camera comune, nella prima ora di digestione, si ha per il 30-40% del tempo.

Tale durata non è diversa per pasti di volume e consistenza diversi, purché abbiano uguale composizione nutrizionale e siano equicalorici.

Mediante ecografia addominale, è stato quindi possibile studiare lo svuotamento gastrico in pazienti con malattia di Parkinson e ritardato raggiungimento della fase di "on" dopo pasto.

Lo studio ha confermato che vi è un rallentamento dello svuotamento del contenuto gastrico nei pazienti affetti da MP, tuttavia il comportamento è diverso per i cibi solidi e per quelli liquidi.

I cibi solidi tendono a raccogliersi prima nella parte prossimale dello stomaco per poi essere sminuzzati nella parte distale e quindi sospinti nel duodeno.

Il contenuto liquido che non necessita della funzione motoria antrale ed è più rapidamente avviato verso il duodeno.

Abbiamo quindi valutato il tempo di raggiungimento dell'on e di risposta comportamentale dei pazienti dopo assunzione in doppio cieco di Levodopa nella sua preparazione solida in compresse e di Levodopa nella sua preparazione liquida.

Indipendentemente dal tempo totale di svuotamento gastrico dopo pasto calorico, i livelli plasmatici e la risposta clinica sono risultati più precoci dopo assunzione di levodopa liquida che levodopa in preparazione solida.

Tale risultato è spiegabile per l'elevata solubilità della levodopa liquida che, diversamente dalla preparazione solida, consente al farmaco di giungere immediatamente a contatto con la mucosa duodenale nell'ambito della camera comune antro-piloro-duodenale.

Quest'ultima infatti è già presente nei primissimi momenti dopo l'ingestione di un pasto e consente alla soluzione liquida di raggiungere rapidamente e di mantenere più costanti nel tempo adeguati livelli ematici di L-DOPA indipendentemente dai componenti solidi del pasto e dal tempo di svuotamento gastrico.

ATROFIA MULTISISTEMICA – "THE NATURE OF THE BEAST" RIVISITATA

Aggiornamenti sulla MSA

Niall P. Quinn

Istituto di Neurologia, Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Londra

L'Atrofia Multisistemica (MSA) è una malattia neurodegenerativa sporadica che esordisce nell'età adulta.

Clinicamente è caratterizzata da parkinsonismo, sintomi cerebellari e disturbi autonomici variamente combinati, mentre istopatologicamente è caratterizzata dalla presenza di perdita neuronale, gliosi ed inclusioni citoplasmatiche oligodendrogiali contenenti α -synucleina (GCI)^{1,2} in determinate strutture.

Tali strutture includono lo striato (in particolare il putamen posteriore) e la sostanza nera a livello sovratentoriale, le olive inferiori, il ponte ed il cervelletto a livello sottotentoriale e le colonne intermediolaterali ed il nucleo di Onuf a livello spinale.

Diagnosi clinica

La corretta diagnosi di atrofia multisistemica (MSA) è importante sia in termini di gestione del paziente e di prognosi, che in termini di ricerca al fine di ottenere nuove informazioni sulla natura e sulle cause della malattia che portino a nuove strategie terapeutiche ed eventualmente preventive.

Prima del 1989 non esistevano chiari criteri diagnostici per la MSA.

I GCI vennero descritti per la prima volta in quell'anno e vennero interpretati come correlati neuropatologici della MSA, indipendentemente dal fatto che i pazienti presentassero sintomi prevalentemente parkinsoniani, e che venissero quindi diagnosticati come degenerazione striato-nigrale (SND), sintomi prevalentemente cerebellari e che venissero diagnosticati come atrofia olivo-ponto-cerebellare sporadica (sOPCA), o sintomi prevalentemente disautonomici e che venissero diagnosticati come sindrome di Shy-Drager (SDS). Nello stesso anno Quinn³ suggerì alcuni criteri diagnostici preliminari che dividevano i casi di MSA in tipo SND (la maggioranza) ed in tipo OPCA (la minoranza), in base ai sintomi motori prevalentemente rappresentati.

Questi criteri furono parzialmente modificati nel 1994⁴ e, nel 1998, Gilman et al nella consensus conference per la diagnosi di MSA⁵ proposero criteri molto simili.

La MSA tipo SND e tipo OPCA vengono oggi definite rispettivamente MSA-P ed MSA-C.

Nessun elenco di criteri diagnostici include esami complementari, tranne l'EMG del piano perineale, inserito nella versione di Quinn del 1994 e le indagini neuroradiologiche, comprese più per escludere altre cause che per la diagnosticare la MSA. Pertanto la diagnosi rimane clinica, sebbene alcune indagini possano risultare utili.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale comprende numerose altre condizioni.

L'errore diagnostico più comune per i pazienti con MSA-P è di ricevere una diagnosi in vita di Malattia di Parkinson Idiopatica (IPD).

Una presentazione autonoma di MSA può essere confusa con una insufficienza autonoma pura (PAF), che normalmente presenta corpi di Lewy all'indagine neuropatologica. La maggior parte dei casi di MSA a presentazione disautonomica sviluppano altri sintomi neurologici entro 5 anni, ma in rari casi l'intervallo può essere più lungo (oltre gli 8 anni nella mia esperienza).

Anche la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e la degenerazione corticobasale (CBD) entrano in diagnosi differenziale con la MSA-P, come (raramente) la sclerosi laterale primaria (PLS) o la presentazione tipo PLS della sclerosi laterale amiotrofica (ALS), in cui l'ipostenia piramidale e la spasticità associati a segni piramidali possono essere confusi con una sindrome rigido-acinetica non responsiva alla levodopa con sintomi piramidali. La vasculopatia cerebrale ischemica può causare un quadro clinico che mima la MSA. Dal punto di vista cerebellare, circa il 21-33% dei pazienti con atassia cerebellare idiopatica ad esordio tardivo (ILOCA) sviluppano un MSA⁶⁻⁸ – cosa abbiano esattamente i restanti pazienti non è chiaro.

Talvolta l'atassia di Friedreich atipica ad esordio tardivo può essere scambiata per MSA, come la SCA 2 e la SCA 37, che possono presentarsi con una combinazione di sintomi cerebellari e parkinsoniani (questi ultimi talvolta responsivi alla levodopa^{9,10}), ma che dovrebbero avere un'anamnesi familiare positiva.

I casi ad esordio più tardivo di una sindrome cerebellare pura, come quella dovuta alla mutazione della SCA 6, possono mancare di una chiara storia familiare⁷.

Occasionalmente anche pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, o con sindrome atassico-tremorigena legata all'X (FXTAS),^{7a} possono creare confusione.

E' più comune che pazienti con MSA muoiano con una diagnosi diversa (più frequentemente IPD, in qualcosa come il 55% dei casi), che pazienti con diagnosi clinica di MSA abbiano una diagnosi diversa all'autopsia (uno studio recente¹¹ ha dimostrato un tasso di falsi positivi pari al 14%, di nuovo la diagnosi più comune è risultata IPD).

Criteri di esclusione

Prima di considerare gli elementi diagnostici positivi, è importante considerare i criteri di esclusione che sono solitamente applicati.

Non esiste evidenza neuropatologica di MSA ad esordio precedente i 30 anni.

L'incidenza aumenta in seguito, mostrando un picco nella ultima parte della sesta decade di vita e poi un declino.

Una franca demenza o una marcata sindrome frontale sono rare nell'ambito della MSA; talvolta sono dovute ad un sopraggiunto quadro di Alzheimer, ma è talmente raro nella MSA e comune nella paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e nella malattia a Corpi di Lewy con interessamento corticale, che la demenza è considerata di solito un criterio di esclusione per la MSA (anche se alcuni pazienti con MSA dimostrata a livello autoptico possono sviluppare una marcata atrofia corticale rilevata alle neuroimmagini¹² ma, di nuovo, è raro).

Attualmente, non esistono segnalazioni di MSA familiare con riscontro diagnostico autoptico in più di un individuo.

Pertanto, sebbene il riscontro casuale di un parente con malattia di Parkinson tipica sia accettabile, la presenza di parkinsonismo atipico in un parente di primo grado dovrebbe mettere in dubbio la diagnosi di MSA. Considerato che la PSP e la CBD, come le altre cause di parkinsonismo atipico scarsamente responsivo alla levodopa, entrano in diagnosi differenziale con la MSA e presentano disturbi dei movimenti oculari caratteristici, alcuni sintomi oculomotori dovrebbero escludere la diagnosi di MSA.

Le alterazioni dei movimenti oculari accettabili includono il nistagmo ad onda quadra, le saccadi ipometriche (ma di normale velocità e latenza d'esordio), il nistagmo ed un

certo grado di limitazione dello sguardo verso l'alto.

Certamente le saccadi lente suggeriscono la PSP o la SCA 2, la limitazione di sguardo verso il basso la PSP o meno probabilmente la CBD e la difficoltà nell'inizio delle sacche con l'aumento della latenza di inizio, suggeriscono la CBD.

Nella maggior parte delle serie, i casi di MSA-P sono superiori ai casi di MSA-C con un rapporto tra 2 e 4 a 1.

Le manifestazioni cerebellari sono, come previsto, prevalenti nei casi di MSA-C che in Giappone¹³, a differenza degli altri paesi, sembrano essere generalmente predominanti.

Caratteristiche diagnostiche principali

Il concetto generale in termini di criteri diagnostici principali è che i casi di MSA-P si manifestano con parkinsonismo solitamente poco o non- responsivo alla levodopa (sebbene oltre il 30% possa avere in alcuni stadi di malattia una buona risposta¹⁴, che solitamente decade in seguito), con sintomi disautonomici cardiovascolari o urogenitali aggiunti, associati o meno a sintomi cerebellari o a segni piramidali.

Per quanto riguarda la forma cerebellare (MSA-C), il requisito principale è quello di sviluppare una sindrome ILOCA con disturbi disautonomici cardiovascolari o urogenitali aggiunti, associati o meno a segni piramidali e a parkinsonismo.

Tuttavia, negli stadi precoci di malattia, i criteri diagnostici cardinali possono non essere soddisfatti completamente.

In questi casi, sebbene i criteri diagnostici attuali non li includano, alcuni "campanelli d'allarme" clinici possono, in particolare quando sono multipli, orientare fortemente la diagnosi.

"Campanelli d'allarme" clinici

I due terzi dei pazienti con MSA presentano tremore agli arti superiori.

A differenza dell'IPD, solo raramente (in meno del 10% dei casi) questo tremore ha il tipico aspetto del "girar di pillole"¹³.

Al contrario solitamente è un tremore posturale e a riposo, a scosse irregolari ed una attenta ispezione può rivelare che si tratta di scosse miocloniche, talvolta sensibili al tatto o all'allungamento dell'arto, che non si vedono nell'IPD non complicato o nella PSP, ma che si vedono nella CBD.

Una rapida progressione di malattia con precoce instabilità posturale e cadute è comune alla MSA, alla PSP ed alla CBD più che all'IPD.

Tuttavia, le cadute come sintomo d'esordio o come sintomo presente nel primo anno di malattia¹⁵, sarebbero più a favore della PSP che della MSA.

Al contrario, disturbi autonomici cardiovascolari non altrimenti giustificati compaiono comunemente nella MSA, immancabilmente nella PAF ed in una minoranza dei pazienti con IPD, mentre non sono frequenti nella PSP e nella CBD.

L'urgenza e la frequenza minzionale sono di consueto riscontro nella IPD e nella PSP, come nella MSA.

Tuttavia, l'incontinenza non correlata ad un rallentamento motorio severo e l'incompleto svuotamento vescicale non sono tipici dell'IPD, ma si riscontrano nella maggior parte dei pazienti con MSA ed in una minoranza di quelli con PSP.

Le disfunzioni erettili maschili sono praticamente universali e precoci nei pazienti con MSA, che sono relativamente giovani, ma possono essere più difficili da interpretare nei pazienti più anziani con PSP e IPD¹⁶.

La maggioranza dei pazienti con MSA mostra anche alterazioni delle microcircolazione con estremità fredde, scure e violacee¹⁷ che si schiariscono alla pressione con una lenta

riperfusion.

L'edema periferico non correlato al trattamento farmacologico è relativamente frequente nella MSA, come il fenomeno di Raynaud¹⁸, che può essere secondario al trattamento con dopamino-agonisti ergot derivati.

Alterazioni del sonno e del respiro sono comuni nella MSA. Almeno due terzi dei pazienti hanno disturbi comportamentali del sonno REM (RBD),¹⁹ nei quali la normale atonia degli arti durante il sonno REM viene persa, e quindi i pazienti mettono in atto sogni terrifici che possono ricordare se vengono svegliati.

Inoltre, possono parlare o gridare durante il sonno, colpire il loro compagno di letto o anche cadere dal letto.

Questo accade di solito molto precocemente, se non rappresenta addirittura il sintomo iniziale e, curiosamente, tende a migliorare con la progressione della malattia.

Questo sintomo non è specifico della MSA, si osserva in un terzo o più dei pazienti con IPD e potrebbe essere una caratteristica delle alfa-sinucleinopatie,²⁰ perchè sembra raro nella PSP.

I pazienti con MSA possono anche sperimentare apnee durante il sonno, stridor diurno o notturno, comparsa o peggioramento del russamento e sospiri inspiratori o rantoli involontari durante il giorno, sintomi insoliti in caso di IPD, PSP e CBD.

L'eloquio dei pazienti con MSA può essere quasi diagnostico.

I pazienti con MSA-P, oltre alla monotonia ipofonica del linguaggio parkinsoniano, hanno di solito un timbro di voce aumentato ed un eloquio sforzato rauco e tremante, che a volte ricorda il linguaggio mioclonico.

D'altra parte, i pazienti con MSA-C possono avere una più tipica disartria cerebellare.

I pazienti con PSP, invece, hanno solitamente un timbro di voce ridotto ed una disartria brontolante che termina in un gemito nelle fasi avanzate.

Una franca disfagia è una caratteristica tipica sia della MSA che della PSP, anche se è più frequente in quest'ultima, mentre è rara o compare solo nelle fasi tardive della IPD.

Lo sviluppo di incontinenza emotiva con pianto o, meno comunemente, riso scatenati dagli eventi, dalla musica o talvolta dalla televisione, è molto frequente nella PSP, ma anche nella MSA, mentre è raro nella IPD.

Col tempo la maggior parte dei pazienti con IPD sviluppa, durante il trattamento cronico con levodopa, movimenti coreo-distonici o tipiche distonie mobili delle estremità.

I pazienti con MSA invece hanno frequentemente discinesie distoniche marcate, talvolta unilaterali, che interessano spesso il volto ed il collo,²¹ mimando a volte un "risus sardonius",²² mentre i pazienti con PSP possono avere distonie oromandibolari indotte da levodopa.

Le distonie sono un sintomo comune anche nei pazienti con MSA non trattati farmacologicamente^{21,22}.

Altre alterazioni posturali che sono più frequenti nella MSA che nelle altre sindromi parkinsoniane sono un eccessivo anterocollo ed una laterodeviazione del tronco ("Pisa syndrome").²³

Contratture delle estremità sono di facile riscontro nella CBD, relativamente frequenti nella MSA, e rare nella PSP e nella IPD.

Se esiste qualunque sospetto di parkinsonismo atipico (e bisogna sempre essere sospettosi delle diagnosi, non solo di quelle altrui, ma anche e continuamente delle proprie), è necessario indagare su tutti gli argomenti citati sopra.

Ad un clinico attento, multipli "campanelli d'allarme" possono suggerire la diagnosi di MSA con un'alta probabilità, anche se i criteri cardinali non sono soddisfatti.

Indagini accessorie

Diverse indagini strumentali sono state studiate in corso di MSA, ma nessuna figura ancora tra i criteri diagnostici ufficialmente accettati. L'utilità dei diversi esami dipende dalle domande che si pongono.

Nei pazienti con prevalente parkinsonismo, le domande diagnostiche più comuni a cui le indagini devono rispondere sono:

1. I pazienti hanno o no l'IPD?
2. Se è chiaro che i pazienti non hanno l'IPD, hanno la PSP o la MSA?

Alcuni esami possono aiutare a rispondere alla domanda 1 ma non alla 2 ed altri viceversa. (Negli esami presentati sotto, una nota tipo "IPD versus MSA" significa che la tecnica ha alcune potenzialità per distinguere IPD e MSA.

"IPD versus MSA/PSP" indica che la tecnica può aiutare a differenziare IPD da [MSA/PSP], ma non necessariamente tra MSA e PSP).

Per i pazienti con presentazione cerebellare la questione principale, dopo aver escluso cause genetiche o cause secondarie di presentazione sporadica, è se il paziente è affetto da ILOCA che non si trasformerà in MSA-C o se il paziente ha, o svilupperà, una MSA-C.

L'esame più utile nella routine clinica è probabilmente la RMN standard.

In centri selezionati, anche la SPECT cardiaca con MIBG e l'EMG del piano perineale possono risultare utili.

Neuroimmagini strutturali

A) RMN

La RMN a 1.5 Tesla eseguita di routine può dimostrare una iperintensità lineare sul margine laterale del putamen, atrofia del putamen o, nelle immagini T2-pesate una maggiore ipointensità del putamen posteriore rispetto al globo pallido^{24,25}.

Il reperto più utile tra questi è il primo.

La specificità è buona rispetto alla IPD ed alla PSP, mentre la sensibilità è minore.

Tuttavia può essere migliorata (per la distinzione tra IPD e MSA-P) utilizzando sezioni sottili (3 mm di spessore)²⁶.

Altre metodiche di risonanza magnetica che sono state finora applicate soltanto in ambiti di ricerca sono la magnetisation transfer imaging²⁷ (MTIæMSA versus controlli), la diffusion weighted imaging (DWIæMSA versus IPD,²⁸ ma non MSA versus PSP),²⁹ e la RMN T2* pesata³⁰ (MSA versus IPD).

La RMN volumetrica 3-D è spesso in grado di discriminare tra PD e MSA/PSP (ma non tra MSA-P e PSP),³¹ e mostra un'atrofia del tronco cerebrale più pronunciata nella MSA-C che nei pazienti con ILOCA.³²

La voxel-based morphometry può rilevare l'atrofia della corteccia e dei nuclei della base nella MSA-P (rispetto a IPD)³³ e le alterazioni infratentoriali nella MSA-C (rispetto ai controlli).³⁴

La RMN Fluid-registered viene anche utilizzata per delineare le sedi e la progressione dell'atrofia nella MSA.³⁵

B) Sonografia Transcranica

Recenti segnalazioni suggeriscono che la sonografia transcranica o la monografia parenchimale cerebrale (BPS), rilevano alterazioni della sostanza nera nella IPD che non

sono rilevabili alla RMN³⁶ ed anche che il segnale della nigra possa distinguere IPD da MSA/PSP³⁷, ma tali segnalazioni devono essere confermate.

RMN spettroscopica (RMS)

LA RMS può mostrare una concentrazione di N-acetyl aspartato (NAA) ridotta rispetto alla colina o alla creatina nel nucleo lentiforme in caso di disordini parkinsoniani.

Tuttavia, l'eterogeneità dei risultati raggiunti finora preclude l'uso di tale metodica per differenziare tra PD, MSA e PSP.³⁸

Neuroimmagini Funzionali æ PET/SPECT

Le attrezzature per gli studi di imaging funzionale sono meno diffusamente disponibili, sebbene la SPECT sia più accessibile della PET.

La PET con 18F-dopa non è in grado di differenziare in modo attendibile tra IPD e PSP/MSA,³⁹ allo stesso modo la SPECT per il trasportatore della dopamina non permette di fare tale distinzione.⁴⁰

La dimostrazione tramite SPECT con IBZM di una riduzione dei recettori D2 a livello dello striato ha qualche utilità nei pazienti de novo (L-dopa-naïve).

In genere, una ridotta captazione del ligando è ragionevolmente predittiva di una successiva scarsa risposta alla L-dopa e molti di questi soggetti sviluppano anche sintomi addizionali incompatibili con IPD⁴¹.

Tuttavia, tale tecnica non è in grado di distinguere tra MSA-P e PSP.

Questa indagine è meno utile nei pazienti già in trattamento cronico con L-dopa, perché la terapia dopaminergica provoca una down-regulation dei recettori D2 post-sinaptici striatali e quindi riduce la differenza tra i casi di IPD e di MSA/PSP.

Uno studio ha mostrato un alterato legame striatale della 11C-diprenorfina nella MSA versus IPD.⁴²

La PET con 18F-desossiglucosio (FDG) è probabilmente la più utile tecnica di neuroimaging per distinguere tra IPD e MSA/PSP,⁴³ ma, ancora, la capacità di distinguere tra MSA-P e PSP è povera.

Indagini "Autonomiche"

I sintomi "autonomici" principali nella MSA sono quelli cardiovascolari e urogenitali, sebbene la maggior parte di questi ultimi non siano di origine strettamente "autonomica".

A) Cardiovascolari

1. Test clinici.

Il sintomo/segno cardiovascolare più importante nell'ambito della MSA è l'ipotensione ortostatica/svenimento posturale (IO).

Si rileva con una, altrimenti ingiustificata, caduta della pressione arteriosa sistolica a 20 o a 30 mm Hg a seconda dei criteri utilizzati, misurata tre minuti dopo l'assunzione della posizione eretta⁵.

Sfortunatamente, i farmaci dopaminergici possono causare IO, rendendo difficile l'interpretazione dei risultati del test.

L'IO è caratteristica sia della IPD che della MSA, sebbene compaia più tardivamente e più raramente nel primo.

La presenza dell'IO o la dimostrazione di alterazioni più ampie evidenti ad una batteria di test di funzionalità cardiovascolare autonoma possono dimostrare che un paziente ha una sindrome disautonomica, ma non se è dovuta a IPD o MSA-P.⁴⁴

Al contrario, possono aiutare a distinguere tra MSA-P e PSP. Inoltre sono più utili nei pazienti con esordio cerebellare, considerato che una sindrome disautonomica cardiovascolare è comune nella MSA ma rara nella ILOCA e nelle SCA familiari.

2. Imaging cardiaco funzionale

L'origine del deficit autonomico simpatico nell'IPD (o in altre forme di malattia con Corpi di Lewy) è principalmente post-sinaptico, dovuto all'alterazione dei gangli vegetativi simpatici, mentre nella MSA è pre-sinaptico.

La SPECT cardiaca con ¹³¹I MIBG o la PET con 6-[¹⁸F] fluoro dopamina⁴⁶ riescono a distinguere tra denervazione simpatica pre- e post-sinaptica.

Nella MSA, le strutture post-sinaptiche sono intatte e risultano normali ai test.

Nella PAF e nell'IPD con sindrome disautonomica (SD) si riscontra un alterato legame del tracciante cardiaco, anche se i pazienti con IPD senza SD possono avere sia un esame normale che alterato.

Questa metodica può aiutare a distinguere tra pazienti con malattia di Alzheimer (AD) e pazienti con Malattia a Corpi di Lewy (DLB).⁴⁷

La SPECT con MIBG o la PET con F-dopamina potrebbero emergere come indagini elettive per diversificare tra sindromi disautonomiche simpatiche post-gangliari (= Lewy body) e pre-gangliari (= MSA).

Nella PSP l'esame dovrebbe essere normale, sebbene questo aspetto non sia ancora stato specificatamente indagato.

B) Urogenitali

Il nucleo di Onuf localizzato nel midollo spinale sacrale è formato da un gruppo specializzato di cellule delle corna anteriori che innervano lo sfintere striato anale esterno e lo sfintere uretrale.

Tale nucleo è coinvolto sia nella MSA che nella PSP.

Come nelle altre malattie con perdita delle cellule somatiche delle corna anteriori, ad esempio la SLA, si verifica una reinnervazione delle fibre muscolari denervate, che risulta nella generazione di potenziali di unità motoria polifasici e di ampiezza e durata aumentata.

L'EMG sfinterica deve essere condotta da un operatore esperto, in quanto presenta diverse insidie tecniche, infatti l'esame eseguito automaticamente dall'apparecchio potrebbe perdere i potenziali "satellite" ritardati, ma anche l'interpretazione dei risultati è cruciale^{48,49}.

Parti multipli o traumatici, interventi addominali, incluse le prostatectomie retropubiche (non trans-uretrali), le emorroidectomie e la stipsi cronica⁵⁰ possono produrre una risposta sfinterica uretrale e anale anormale.

Un recente studio retrospettivo⁵¹ suggerisce che un risultato normale renda improbabile la diagnosi di MSA.

Il test non distingue tra MSA-P e PSP⁵², ma potrebbe supportare la diagnosi differenziale tra ILOCA e MSA-C, anche se resta da dimostrare.

Altre indagini

A) Risposta dell'ormone della crescita (GH) all'infusione di clonidina.

La normale risposta del GH all'infusione di clonidina viene persa nei pazienti con MSA-P e MSA-C⁵³, tuttavia è alterata anche in una parte dei pazienti con IPD⁵⁴. Pertanto, in un paziente parkinsoniano, è utile soltanto quando è normale, rendendo improbabile la diagnosi di MSA.

Questa risposta non è stata studiata nella PSP.

B) Polisonnografia

I disturbi comportamentali del sonno REM (RBD) sembrano essere un "marker" per le -sinucleinopatie (IPD, DLB, MSA), in contrasto con le taupatie (PSP, CBD) e con le amiloidopatie (AD).

Una corretta anamnesi è suggestiva, ma la conferma definitiva può essere data dalla polisonnografia (PSG) che è utile in casi selezionati.²⁰

Le apnee nel sonno sono comuni nella MSA, ma rare nell'IPD e nella PSP.

La documentazione delle apnee nel sonno può quindi essere utile nella diagnosi differenziale (e nel trattamento) dei pazienti con MSA.

C) Sudorazione

L'iper- e l'ipoidrosi si verificano e sono state indagate sia nell'IPD che nella MSA.

Test quantitativi della sudorazione sembrano mostrare differenze tra pazienti con IPD e MSA, che tuttavia non sarebbero sufficientemente robuste da discriminare tra IPD or MSA.

Conclusioni sulle indagini

In considerazione dei dati controversi esposti sopra, non sorprende che specifiche indagini strumentali non figurino ancora tra i criteri diagnostici della MSA.

Infatti, nessun singolo esame è sufficiente per la diagnosi e il risultato complessivo delle diverse indagini⁵⁵⁻⁶ potrebbe essere più utile del risultato dei singoli test.

Inoltre, alcuni di questi esami sono disponibili solo in alcuni centri specializzati e, nella maggioranza dei casi, la capacità di differenziare tra MSA e PSP o IPD, è stata studiata solo in casi di malattia in fase relativamente avanzata, che avevano una diagnosi clinica già definita.

Per molti di questi esami l'utilità predittiva nelle fasi precoci di malattia rimane da stabilire.

Le indagini devono essere usate in modo intelligente, a seconda della domanda a cui il medico cerca di rispondere.

Inoltre, spesso si tratta di esami costosi e l'abilità (relativamente economica) di un medico competente rimane più importante che spendere molto denaro per, ad esempio, un esame SPECT per il trasportatore della dopamina che non risponderebbe alla domanda per cui è stato richiesto.

Trattamento della MSA

Attualmente, non solo non si conoscono trattamenti in grado di influenzare il corso della malattia, ma anche l'efficacia della terapia sintomatica è limitata.

Il quadro clinico del paziente tende a peggiorare progressivamente, con una disabilità ed una invalidità irrimediabilmente crescenti, che portano infine ad una morte prematura, più frequentemente da causa broncopolmonare.

A fronte di questo, un approccio di sostegno corretto ed empatico da parte di un gruppo di operatori sanitari competenti sulla malattia costituisce la pietra miliare della gestione di questi malati.

Tuttavia, esistono molti altri modi in cui i pazienti possono essere aiutati, che variano di solito da sintomo a sintomo.

Sebbene il parkinsonismo della MSA sia tipicamente non- o scarsamente responsivo alla levodopa, anche una risposta povera è meglio della mancata risposta.

Inoltre, in alcune fasi una minoranza significativa di pazienti (oltre il 30%) mostra una risposta alla levodopa buona ed in alcuni casi anche eccellente, che però svanisce con la progressione della malattia.

Il dosaggio può essere limitato dalla comparsa o dal peggioramento dell'IO o alternativamente dalla comparsa di spiacevoli spasmi distonici del volto o del collo.

Alcuni di questi pazienti tollerano meglio un dopaminoagonista (associato a domperidone).

Una minoranza, circa 1 su 5, trova beneficio anche dall'assunzione di amantadina – Solitamente io uso 100 mg due volte al giorno per 1 mese e continuo solo con i pazienti che rispondono.

I pochi pazienti trattati con la pallidotomia non hanno mostrato benefici significativi.

La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico può peggiorare alcuni sintomi⁵⁷ ma può essere efficace se i pazienti hanno una buona risposta alla levodopa,⁵⁸ non fornendo tuttavia un ulteriore miglioramento rispetto alla migliore risposta alla L-dopa.

L'impianto di cellule nigrali fetali in un paziente con una errata diagnosi di IPD, è risultato, come si poteva supporre, inefficace.⁵⁹

Nessun farmaco è efficace nella sindrome cerebellare.

L'urgenza minzionale e la nicturia possono beneficiare dell'effetto periferico degli anticolinergici come l'ossibutina, ma tali farmaci possono provocare ritenzione urinaria, soprattutto nei pazienti con incompleto svuotamento vescicale.

La desmopressina somministrata alla sera può ridurre la nicturia.

Un volume post-minzionale residuo 100 ml rappresenta di solito una indicazione per i cateterismi intermittenti (auto - o praticati dal caregiver), ma alcuni pazienti possono richiedere il catetere uretrale a permanenza o la cateterizzazione retropubica.

Le disfunzioni erettile maschili rispondono al sildenafil sia nell'IPD che nella MSA, ma nell'ultima il rischio di IO sintomatica è più alto.⁶⁰

Le iniezioni intracavernose di alprostadil (prostaglandina E1) costituiscono un'alternativa.

L'ipotensione ortostatica richiede il trattamento solo quando è sintomatica.

Inizialmente sono consigliate semplici misure pratiche – dieta ricca di sodio, calze elastiche, spessore al fondo del letto durante la notte, e semplici accorgimenti come alzarsi gradatamente o, in caso di svenimento, stendere il paziente con il capo al di sotto del livello del cuore.

Una minoranza di pazienti necessitano di terapia con fludrocortisone, midodrina,⁶¹ o L-threo-DOPS.⁶²

Depressione, o incontinenza emotiva, possono spesso migliorare con un farmaco triciclico o con un inibitore selettivo del reuptake della serotonina (SSRI).

La RBD spesso risponde a basse dosi di clonazepam.

Apnee notturne importanti o stridor respiratorio dovrebbero essere trattati in prima istanza con ventilazione a pressione positiva continua (CPAP),⁶³ riservando la lateralizzazione delle corde vocali o la tracheostomia per i pazienti che non rispondono.

Distonie o contratture correlate alla malattia possono migliorare o evitare di peggiorare con l'iniezione locale di tossina botulinica.

Sfortunatamente, questo trattamento non aiuta in caso di anterocollo sproporzionato, anzi può peggiorare funzioni già compromesse come il linguaggio e la deglutizione.

La spasticità necessita raramente di terapia specifica, ma se è marcata può essere trattata con il baclofen.

Allo stesso modo, il mioclono è raramente così severo da meritare una terapia, ma può beneficiare del trattamento con clonazepam o valproato.

I terapeuti paramedici hanno un ruolo critico nel sollevare i sintomi e nel migliorare la qualità di vita del paziente con MSA.

I fisioterapisti possono insegnare al paziente a girarsi e spostarsi in modo sicuro, riducendo

il rischio di cadute.

I terapisti occupazionali possono modificare l'ambiente domestico e possono valutare la necessità di un adatto modello di sedia a rotelle prima che esista il serio pericolo di cadere e di fratturarsi le ossa.

I logopedisti possono dare suggerimenti sull'eloquio, la deglutizione, la dieta ed il respiro. Una videofluoroscopia può rivelare aspirazioni silenti.

La gastrostomia per cutanea o dispositivi per comunicare possono essere necessari. Infine, il movimento per le cure palliative ha recentemente esteso le sue competenze, oltre ai tumori ed alla SLA, ai pazienti con altre malattie neurologiche progressive ed è in grado di offrire preziosi sostegni domiciliari e cure terminali per pazienti con MSA.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Papp M, Kahn JE, Lantos PL.
Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome).
J Neurol Sci 1989;94:79-100.
- 2) Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tsuji S, Takahashi H.
Alpha-synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy.
Neurosci Lett 1998;249:180-2.
- 3) Quinn N.
Multiple system atrophy--the nature of the beast.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52 (suppl):78-89.
- 4) Quinn N.
Multiple system atrophy. In: Marsden CD, Fahn S, editors.
Movement Disorders 3.
London: Butterworth-Heinemann; 1994. pp. 262-81.
- 5) Gilman S, Low P, Quinn N, et al.
Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy.
J Neurol Sci 1999;163:94-8.
- 6) Gilman S, Little R, Johanns J, et al.
Evolution of sporadic olivopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy.
Neurology 2000;55:527-532.
- 7) Abele M, Bürk K, Schöls L, et al.
The aetiology of sporadic adult-onset ataxia.
Brain 2002;125:961-968.
- 7a) Kamm C, Healy DG, Quinn NP et al;
European Multiple System Atrophy Study Group.
The fragile X tremor ataxia syndrome in the differential diagnosis of multiple system atrophy: data from the EMSA Study Group.
Brain 2005;128:1855-60.
- 8) Vilchez JJ, Villaneuva VE, Bataller L, et al.
Clinical outcome in a series of idiopathic late-onset cerebellar ataxia (ILOCA).
Neurology 2002;(suppl 3) A310.
- 9) Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu HC, et al.
Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese.
Neurology 2000;55:800-5.
- 10) Subramony SH, Hernandez D, Adam A, et al.
Ethnic differences in the expression of neurodegenerative disease: Machado-Joseph disease in Africans and Caucasians.
Mov Disord 2002;17:1068-71.

- 11) Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Wenning GK, et al.
Do published criteria improve clinical diagnostic accuracy in multiple system atrophy?
Neurology 2002;59:1486-1491.
- 12) Konagaya M, Konagaya Y, Sakai M, et al.
Progressive cerebral atrophy in multiple system atrophy.
J Neurol Sci 2002;195:123-127.
- 13) Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al.
Progression and prognosis in multiple system atrophy.
An analysis of 230 Japanese patients.
Brain 2002;125:1070-1083.
- 14) Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, et al.
Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases.
Brain 1994;117:835-45.
- 15) Salazar G, Valls-Solé J, Martí MJ, et al.
Postural and action myoclonus in patients with parkinsonian type multiple system atrophy.
Mov Disord 2000;15:77-83.
- 16) Beck R, Betts C, Fowler C.
Genitourinary dysfunction in multiple system atrophy: clinical features and treatment in 62 cases.
J Urol 1994;151:1336-41.
- 17) Klein C, Brown R, Wenning G, Quinn N.
The "cold hands sign" in multiple system atrophy.
Mov Disord 1997;4:514-8.
- 18) Santens P, Crevits L, Van der Linden C.
Raynaud's phenomenon in a case of multiple system atrophy.
Mov Disord 1996;5:586-8.
- 19) Plazzi G, Corsini R, Provini F.
REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy.
Neurology 1997;48:1094-7.
- 20) Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al.
Association of REM sleep behaviour disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy.
Mov Disord 2001;16:622-630.
- 21) Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, Poewe W.
Dystonia in multiple system atrophy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:300-303.
- 22) Wenning GK, Geser F, Poewe W.
The "risus sardonicus" of multiple system atrophy.
Mov Disord 2003;10:1211.

- 23) Colosimo C.
Pisa syndrome in a patient with multiple system atrophy.
Mov Disord 1998;3:607-9.
- 24) Konagaya M, Konagaya Y, Iida M.
Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:1528-31.
- 25) Schrag A, Good CD, Miszkiel K, Morris HR, et al.
Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI.
Neurology 2000;54:697-702.
- 26) Righini A, Antonini A, Ferrarini M, et al.
Thin section MR study of the basal ganglia in the differential diagnosis between striatonigral degeneration and Parkinson's disease.
J Comp Ass Tomography 2002;26:266-271.
- 27) Naka H, Imon Y, Ohshita T, et al.
Magnetization transfer measurements of brain structures in patients with multiple system atrophy.
NeuroImage 2002;17:1572-1578.
- 28) Schocke MFH, Seppi K, Esterhammer R, et al.
Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD.
Neurology 2002;58:575-580.
- 29) Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R, et al.
Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy.
Neurology 2003;60:922-7.
- 30) Kraft E, Trenkwalder C, Auer DP.
T2*-weighted MRI differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease.
Neurology 2002;59:1265-7.
- 31) Schulz J, Skalej M, Wedekind D, et al.
Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy.
Ann Neurol 1999;45:65-74.
- 32) Bürk K, Globas C, Wahl T, et al.
MRI-based volumetric differentiation of sporadic cerebellar ataxia.
Brain 2003;127:175-181.
- 33) Brenneis C, Seppi K, Schocke M, et al.
Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy.
Mov Disord 2003;18:1132-8.
- 34) Specht K, Minnerop M, Abele M, et al.
In vivo voxel-based morphometry in multiple system atrophy of the cerebellar type.
Arch Neurol 2003;60:1431-1435.

- 35) Schott JM, Simon JE, Fox NC, et al.
Delineating the sites and progression of in vivo atrophy in multiple system atrophy using fluid-registered MRI.
Mov Disord 2003;18:955-958.
- 36) Becker G, Seufert J, Bogdahn U, et al.
Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography.
Neurology 1995;45:182-184.
- 37) Walter U, Niehaus L, Probst T, et al.
Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes.
Neurology 2003;60:74-77.
- 38) Clarke CE, Lowry M.
Systematic review of proton magnetic resonance spectroscopy of the striatum in parkinsonian syndromes.
Eur J Neurol 2001;8:573-577.
- 39) Burn D, Sawle G, Brooks D.
Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:278-84.
- 40) Pirker W, Asenbaum S, Bencsits G, et al.
[123]beta-CIT SPECT in multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration.
Mov Disord 2000;15:1158-1167.
- 41) Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, et al.
123I-IBZM binding compared with long-term clinical follow up in patients with de novo parkinsonism.
Mov Disord 1998;13:16-9.
- 42) Burn DJ, Rinne JO, Quinn NP, et al.
Striatal opioid receptor binding in Parkinson's disease, striatonigral degeneration and Steele-Richardson-Olszewski syndrome, A [11C]diprenorphine PET study.
Brain 1995;118:951-8.
- 43) Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, et al.
The metabolic topography of parkinsonism.
J Cereb Blood Flow Metab 1994;5:783-801.
- 44) Riley DE, Chelimsky TC.
Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:56-60.
- 45) Yoshita M. Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy.
J Neurol Sci 1998;155:60-7.

- 46) Goldstein DS.
Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities.
Lancet Neurol 2003;11:669-76.
- 47) Yoshita M, Taki J, Yamada M.
A clinical role for [123I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:583-588.
- 48) Vodusek B.
Sphincter EMG and differential diagnosis of multiple system atrophy.
Mov Disord 2001;16:600-7.
- 49) Vodusek B.
Sphincter EMG in possible multiple system atrophy: to do or not to do?
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:575-576
- 50) Colosimo C, Inghilleri M, Chaudhuri KR.
Parkinson's disease misdiagnosed as multiple system atrophy by sphincter electromyography.
J Neurol 2000;247:559-61.
- 51) Paviour DC, Williams D, Fowler CJ, Quinn NP, Lees AJ.
Is sphincter electromyography a helpful investigation in the diagnosis of multiple system atrophy? A retrospective study with pathological diagnosis.
Mov Disord 2005; (July 8 Epub).
- 52) Valldeoriola F, Valls-Sole J, Tolosa ES, Marti MJ.
Striated anal sphincter denervation in patients with progressive supranuclear palsy.
Mov Disord 1995;10:550-5.
- 53) Kimber JR, Watson L, Mathias CJ.
Distinction of idiopathic Parkinson's disease from multiple system atrophy by stimulation of growth-hormone release with clonidine.
The Lancet 1997;349:1877-1881.
- 54) Tranchant C, Guiraud-Chaumeil C, Echaniz-Laguna A, Warter JM.
Is clonidine growth hormone stimulation a good test to differentiate multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease.
J Neurol 2000;415:853-856.
- 55) Kim YJ, Ichise M, Ballinger JR, et al. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP.
Mov Disord 2002;17:303-312.
- 56) Ghaemi M, Hilker R, Rudolf J, et al.
Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:517-523.
- 57) Tarsy D, Apetauerova D, Ryan P, Norregaard T.
Adverse effects of subthalamic nucleus DBS in a patient with multiple system atrophy.
Neurology 2003;61:247-249.

- 58) Berciano J, Valldeoriola F, Ferrer I, et al.
Presynaptic parkinsonism in multiple system atrophy mimicking Parkinson's disease: a clinicopathological case study.
Mov Disord 2002;17:812-816.
- 59) Redmond DE, Leranath C, Spencer DD, et al.
Fetal neural graft survival.
Lancet 1990;336:820-2.
- 60) Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, et al.
Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:371-4.
- 61) Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al.
Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study.
Midodrine Study Group. JAMA 1997;277:1046-51.
- 62) Mathias CJ, Senard JM, Braune S, et al.
L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS; droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multi-national, multi-center, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure.
Clin Auton Res 2001;11:235-42.
- 63) Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E,
Barcelona Multiple System Atrophy Study Group.
Continuous positive air pressure eliminates nocturnal stridor in multiple system atrophy.
Lancet 2000;356:1329-30.

PARKINSONISMI ATIPICI: PROBLEMI COMPORTAMENTALI DALLA CLINICA ALLA FAMIGLIA

Gianni Pezzoli

*U.O. Centro per la Malattia di Parkinson e i disturbi del movimento,
Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano*

Abstract

I parkinsonismi atipici quali atrofia multisistemica (MSA), paralisi soprannucleare progressiva (PSP), degenerazione cortico-basale (CBD), rappresentano circa l'8% delle diagnosi di parkinsonismo nel database del nostro centro.

Contrariamente alla malattia di Parkinson (PD), i parkinsonismi atipici non godono di un trattamento terapeutico efficace, conducono ad invalidità precoce e sono caratterizzati da una sopravvivenza molto più breve rispetto al PD idiopatico.

Per queste ragioni tali sindromi possono essere classificate fra le patologie a prognosi infausta, con implicazioni importanti da un punto di vista assistenziale e di qualità di vita del paziente e dei familiari.

In una fase avanzata di malattia, i parkinsonismi atipici rientrano fra le condizioni trattate da un'equipe di cure palliative.

Aspetti di tipo etico, relativi ai temi di fine vita, rappresentano un'altra implicazione importante delle patologie a prognosi infausta.

In particolare il diritto di autonomia del paziente e l'opportunità a rilasciare direttive anticipate richiedono da parte del medico uno sforzo talvolta notevole e una preparazione specifica rispetto alle modalità di comunicazione della diagnosi e della prognosi della malattia.

Allo scopo di verificare il disagio dei pazienti affetti da parkinsonismo atipico e delle loro famiglie è stata condotta un'indagine conoscitiva volta ad approfondire gli aspetti della comunicazione medico-paziente e a quantificare il disagio espresso dai pazienti affetti da parkinsonismi atipici e dalle loro famiglie rispetto ai soggetti affetti da malattia di Parkinson idiopatico.

A questo scopo un questionario già utilizzato in campo oncologico e appositamente modificato è stato sottoposto a 100 medici neurologi, e un questionario elaborato dal protocollo SPIKE è stato sottoposto telefonicamente a 80 caregiver di pazienti affetti da parkinsonismo atipico.

Gli aspetti relativi alla qualità di vita sono stati indagati attraverso questionari HRQoL e la scala Caregiving Distress Scale (CDS) in 80 soggetti affetti da parkinsonismo atipico e 80 soggetti affetti PD idiopatico, e rispettivi caregivers.

I parkinsonismi atipici

I parkinsonismi atipici rappresentano un gruppo di affezioni neurodegenerative rare ad etiologia ignota, che si distinguono dalla malattia di Parkinson per il coinvolgimento più esteso del sistema nervoso centrale, la scarsa risposta alla terapia dopaminergica, la progressione più rapida e la sopravvivenza molto più breve.

Tra le sindromi parkinsoniane atipiche più frequenti si annoverano:

- L' *atrofia multisistemica (MSA)*, una sinucleinopatia la cui prevalenza si aggira sui 12-15 casi per 100.000 abitanti ed in cui il processo neurodegenerativo coinvolge oltre allo striato, le olive inferiori, i nuclei del ponte, il cervelletto, i nuclei del sistema nervoso autonomo ubicati nel tronco cerebrale, nonché le colonne intermediolaterali ed il nucleo di Onuf nel midollo spinale.

Essa può essere suddivisa in tre tipi a seconda della sintomatologia dominante, che può coinvolgere il sistema nervoso autonomo (MSA-A), il cervelletto (MSA-C) o il sistema motorio con sintomatologia parkinsoniana (MSA-P).

Il tempo mediano dall'esordio, che avviene generalmente in adulti di mezza età, fino alla comparsa di sintomi a carico del sistema nervoso autonomo, quali ipotensione ortostatica e disturbi urinari, è di 2 anni, con notevoli variazioni (da 1 a 10 anni); questo intervallo è predittivo della sopravvivenza, che è mediamente di 6-9 anni.

Solo la metà di questi pazienti risponde alla terapia dopaminergica (Pezzoli et al, 2004; Ben-Shlomo et al 1997; Schrag et al, 1999; Gilman et al, 1999; Maraganore, 2001),

- La *paralisi supranucleare progressiva (PSP)*, una taopatia che ha una prevalenza di 12-15 pazienti per 100.000 abitanti ed in cui il processo neurodegenerativo coinvolge principalmente il nucleo subtalamico, il globo pallido interno ed esterno, i nuclei del ponte, la sostanza grigia periacqueductale e la sostanza nera.

La sintomatologia parkinsoniana, che compare generalmente dopo i 50 anni di età, presenta la caratteristica di compromettere soprattutto il cammino e causare frequenti cadute; vi è inoltre anche compromissione delle funzioni cognitive non presente nell' MSA. La sopravvivenza media dall'esordio è di 5-9 anni.

Solo circa un quarto dei pazienti risponde alla terapia dopaminergica (Pezzoli et al, 2004; Schrag et al, 1999; Rajput & Rajput, 2001; Maraganore, 2001; Golbe, 2001)

- La *degenerazione corticobasale (CBD)* è una taopatia con una prevalenza di circa 4-5 casi su 100.000 abitanti, che coinvolge oltre allo striato anche la corteccia cerebrale soprattutto a livello frontale.

L'esordio avviene generalmente nella settima decade.

Oltre alla sintomatologia parkinsoniana sono spesso presenti anche distonia, aprassia e demenza che rispondono poco alla terapia dopaminergica.

La sopravvivenza media dall'esordio è di circa 8 anni (Pezzoli et al, 2004; Wenning et al, 1998; Stover & Watts, 2001; Litvan et al, 2000; Mahapatra RK et al, 2004).

Il primo problema per il neurologo: il comportamento nella comunicazione della diagnosi

Questi pazienti si presentano dal neurologo generalmente dopo alcuni anni dall'esordio della sintomatologia, quando la progressione è evidente.

L'intervallo medio tra l'esordio e la consultazione del centro Parkinson ICP a Milano è di 4-6 anni, quando ormai la malattia è in fase avanzata ed a volte il malato è in fase terminale (Pezzoli et al, 2004).

Deve essere comunicata la diagnosi di una malattia degenerativa progressiva, a prognosi infausta, contro la quale il medico spesso non ha alcuna terapia a disposizione.

Non è facile comunicare una diagnosi di questo tipo, anche perché in genere il curriculum di studi del medico non prevede alcuna preparazione specifica per le comunicazioni ed il rapporto tra medico e paziente.

In passato si pensava che le capacità di comunicazione fossero un dono di natura che una persona ha o non ha, mentre ora sono a disposizione una serie di studi che dimostrano che possono essere apprese tecniche efficaci per affrontare queste situazioni (Buckman R, 2002).

Questa scoperta è molto importante, dato che indagini recenti mostrano che la maggior parte dei pazienti vorrebbe essere esaurientemente informata sulle proprie condizioni

anche se si trattasse di una patologia a prognosi infausta, quale la malattia di Alzheimer, per la quale non esistono terapie efficaci, (Ouimet MA et al, 2004; Whitehouse P et al, 2004). Inoltre, gli oncologi, che devono comunicare diagnosi a prognosi infausta molto spesso, si sono resi conto da tempo che il nocciolo del problema non è se dare le brutte notizie o meno, ma piuttosto quali informazioni dare e con quali modalità a seconda delle esigenze e dei desideri (anche inespressi) del paziente (Buckman R 2005).

Allo scopo di assicurare una buona comunicazione modulata in base alle esigenze del paziente, gli oncologi hanno messo a punto una tecnica di comunicazione chiamata SPIKES: "S" per "setting" ovvero l'ambiente adatto che deve assicurare la privacy, la presenza di persone importanti per il paziente e la totale dedizione del medico alla discussione senza interruzioni; "P" per percezione ovvero la verifica della percezione delle proprie condizioni da parte del paziente tramite alcune domande di orientamento generale; "I" per invito ovvero la formulazione di alcune domande per capire quanto il paziente desidera veramente conoscere sulla malattia; "K" per "Knowledge" ovvero tecniche per trasmettere le informazioni, come un avvertimento che non sono buone, l'uso di un linguaggio semplice, la suddivisione in piccole parti in modo che il paziente affronti la situazione gradualmente e così via; "E" per empatia ovvero la constatazione delle emozioni che sta provando il paziente e della loro causa; "S" per strategia e riassunto, momento conclusivo in cui il medico spiega come intende affrontare la situazione ed un riassunto dei punti chiave (Buckman R, 2005).

Un approccio di questo tipo potrebbe essere utilizzato in campo neurologico ed in particolare per i parkinsonismi atipici, in seguito ad opportune modifiche.

Il secondo problema: il comportamento nel lungo termine del medico, del paziente e della famiglia

Una volta comunicata la diagnosi, il compito del neurologo si restringe.

Non ha efficaci armi terapeutiche a disposizione; può solo monitorare il paziente ed intervenire quando si verificano complicazioni, quali la prescrizione di una PEG quando la disfagia si aggrava eccessivamente.

Per questo motivo, il medico, tende a diradare le visite e vi è il rischio da un lato, che il paziente si senta abbandonato, dall'altro che il medico stesso conosca sensazioni di disagio e frustrazione.

In questo caso il paziente e la famiglia spesso reagiscono iniziando un pellegrinaggio da un centro all'altro alla ricerca di risposte che non riceveranno mai, sprecando risorse proprie e del Servizio Sanitario Nazionale.

In realtà, vi sono altri professionisti che possono offrire un servizio fattivo al paziente ed alla sua famiglia: l'infermiere, il fisioterapista, il logopedista e lo psicologo con esperienza nel campo dei disturbi del movimento possono offrire un servizio anche a domicilio, che consiste non solo nel monitoraggio delle condizioni generali del paziente, ma anche nel fornire una serie di consigli su come organizzare al meglio la casa e le attività quotidiane, nonché reimpostare i rapporti umani con amici e familiari, per fare fronte alla crescente disabilità.

In questi casi una sola consultazione è insufficiente, è necessario un rapporto continuativo, perché la rapida progressione della malattia fa sì che i problemi da affrontare cambino frequentemente, anche nell'arco di poche settimane o mesi.

Idealmente, pertanto, l'approccio al paziente con parkinsonismo atipico dovrebbe essere multidisciplinare.

Questo approccio richiede una figura autorevole che si "prenda in carico" il paziente nella sua globalità e che individualizzi l'approccio.

Questa figura dovrebbe essere il neurologo, che è l'unico specialista in grado di avere una visione globale del paziente.

A sua volta il neurologo dovrebbe farsi affiancare dal medico di base per il coordinamento e l'integrazione delle cure.

In questo modo il neurologo acquista un ruolo attivo nella gestione del paziente, che aiuterà a mitigare il senso di impotenza insito in queste malattie, con miglioramento della qualità di vita del paziente stesso.

Indagine conoscitiva sul comportamento dei neurologi di fronte ai pazienti con parkinsonismi atipici

Attualmente non è noto quale sia l'approccio standard ai parkinsonismi atipici adottato dai neurologi in Italia.

Il centro Parkinson ICP ha avviato una indagine conoscitiva, partendo dalla modalità di comunicazione della diagnosi e della prognosi, ed includendo questionari volti ad individuare il grado di disagio dei neurologi, dei pazienti e dei familiari associato alla malattia.

Allo scopo di verificare le modalità di comunicazione della diagnosi e della prognosi, verrà chiesto a 100 neurologi partecipanti ai corsi di aggiornamento organizzati presso il Centro Parkinson ICP di Milano di compilare un questionario già utilizzato in campo oncologico (Baile WF et al, 2002) ed opportunamente modificato per l'applicazione in neurologia. Inoltre, un questionario basato sul protocollo SPIKES verrà somministrato telefonicamente a 80 "caregiver" (coloro che prestano assistenza) di altrettanti pazienti allo scopo di verificare se ne vengono seguiti i punti essenziali.

Il disagio dei neurologi viene valutato dal questionario sulle modalità di comunicazione della diagnosi, mentre il disagio del caregiver viene valutato tramite tre questionari per auto-somministrazione inviati per posta: uno per la valutazione dello stress inerente alle mansioni di assistenza al paziente (Il Caregiving Distress Scale – CDS con 17 item, Cousins et al, 2002), uno per la valutazione della depressione (Beck Depression Inventory – BDI, Beck AT et al, 1961) ed uno per la valutazione della qualità di vita (SF-36, Damiano AM et al, 2000). Anche il disagio del paziente viene valutato tramite questionari auto-somministrati inviati per posta: uno specifico per la valutazione della qualità di vita del paziente parkinsoniano (PDQ-39, Jenkinson C et al, 2003) e la BDI.

Quando gli 80 caregiver e pazienti avranno risposto ai questionari, che prevedono anche domande sulla età anagrafica, sesso ed anni di malattia, verranno selezionati 80 pazienti affetti da malattia di Parkinson con caratteristiche demografiche simili gestiti secondo un approccio multidisciplinare, a cui verrà chiesto di rispondere ai medesimi questionari.

I risultati verranno poi confrontati tra i due gruppi di pazienti ovvero pazienti con parkinsonismo atipico e malattia di Parkinson.

BIBLIOGRAFIA

Baile WK, Lenzi R, Parker PA, Buckman R, Cohen L.

Oncologists' attitudes toward and practices in giving bad news: an exploratory study.
J Clin Oncol 2002; 20: 2189-2196

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J.

An inventory for measuring depression.
Arch Gen Psychiatry. 1961 Jun;4:561-71

Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP.

Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis.
Neurology 1997; 48: 384-393

Buckman R.

Communications and emotions.
BMJ 2002; 325: 672

Buckman R.

SPIKES. makes breaking bad news easier.
Web Book, Conversations in Care Chapter 5, 2005

Cousins R, Davies AD, Turnbull CJ, Playfer JR.

Assessing caregiving distress: a conceptual analysis and a brief scale.
Br J Clin Psychol 2002; 41: 387-403

Damiano AM, McGrath MM, Willian MK, Snyder CF, LeWitt PA,
Reyes PF, Richter RR, Means ED.

Evaluation of a measurement strategy for Parkinson's disease:
assessing patient health-related quality of life.
Qual Life Res 2000; 9: 87-100

Gilman S, Low PA, Quinn N, et al.

Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy.
J Neurol Sci 1999; 163: 94-98

Golbe LI

Natural History of PSP.
Mov Disord 2001; 16: 384-385

Jenkinson C, Fitzpatrick R, Norquist J, Findley L, Hughes K.

Cross-cultural evaluation of the Parkinson's Disease Questionnaire:
tests of data quality, score reliability, response rate and scaling assumptions
in the United States, Canada, Japan, Italy and Spain.
J Clin Epidemiol 2003; 56: 843-847

Litvan I, Grimes DA, Lang AE.

Phenotypes and Prognosis: Clinicopathologic studies of corticobasal degeneration.
In: Corticobasal Degeneration. Advances in Neurology vol 82
Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000: 183-196

Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhatia KP.
Corticobasal degeneration.
Lancet Neurol 2004; 3: 736-743

Maraganore DM.
Epidemiology of Progressive Supranuclear Palsy, Multiple System Atrophy
(and Cortico-basal degeneration): A Mayo Perspective
Mov Disord 2001; 16: 386-387

Ouimet MA, Dion D, Elie M, Dendukuri N, Benzile E.
Disclosure of Alzheimer's disease.
Can Fam Physician 2004; 50: 1671-1677

Pezzoli G, Canesi M, Galli C.
An overview of parkinsonian syndromes: data from the literature and from
an Italian data-base
Sleep Medicine 2004; 5: 181-187

Rajput A, Rajput AH.
Progressive Supranuclear Palsy. Clinical features,
Pathophysiology and Management.
Drugs Aging 2001; 18: 913-925

Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP.
Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy:
a cross-sectional study.
Lancet 1999; 354:1771-1775

Stover NP, Watts RL.
Corticobasal degeneration.
Semin Neurol 2001; 21: 49-58

Wenning GK, Litvan I, Jankovic J et al.
Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration
confirmed at postmortem examination.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 184-189

Whitehouse P, Frisoni GB, Post S.
Breaking the diagnosis of dementia.
Lancet Neurology 2004; 3: 124-128

DISTURBI COMPORTAMENTALI NELL'ATROFIA MULTISISTEMICA E NELLA PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA

Mario Zappia, Francesco Le Pira

Clinica Neurologica, Università di Catania

Disturbi comportamentali possono manifestarsi in diverse condizioni cliniche caratterizzate da parkinsonismo. Infatti, a parte la malattia di Parkinson (MP), vi sono evidenze che disturbi comportamentali sono di frequente riscontrati nella Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP) e nell'Atrofia Multi-Sistemica (AMS).

Nella PSP è stata riscontrata la presenza di cambiamenti della personalità e, più raramente, aggressività.

Nel lavoro originale di Steele, Richardson e Olszewski del 1964 [1], sei pazienti, sui nove descritti, presentavano cambiamenti della personalità quali irritabilità, sospettosità e trascuratezza; in un caso era descritta la presenza di depressione reattiva e due soggetti presentavano labilità emotiva.

In uno tra i primi lavori italiani pubblicati sulla PSP, è stato evidenziato che i disturbi della personalità potrebbero costituire uno dei tratti essenziali della malattia sin dall'esordio [2].

Tale osservazione è stata successivamente confermata da altri studi: la presenza di "disturbi mentali", insorti prima della comparsa dei disturbi motori tipici della PSP e presenti quindi in una fase iniziale di malattia, viene riportata nel 46% dei pazienti [3].

La precoce comparsa di sintomi comportamentali, quali variazioni della personalità, depressione, apatia ed euforia, spesso comporta la formulazione di diagnosi errate di demenza o di psicosi in pazienti che successivamente svilupperanno i segni tipici della PSP [4].

I disturbi comportamentali più frequentemente riportati in pazienti con PSP includono apatia (91% dei casi), disinibizione (36%), disforia ed ansia (18%), irritabilità e agitazione (9%) [5].

Tuttavia, tali disturbi non descrivono interamente lo spettro delle modificazioni neuropsichiatriche che si osserva nei pazienti con PSP.

A tal riguardo, è stato suggerito che i disturbi neuropsichiatrici in corso di PSP potrebbero essere raggruppati in tre categorie principali [6]: disturbi cognitivi, modificazioni affettive e comportamentali, sintomi psicotici.

Per quanto riguarda i disturbi cognitivi, un rallentamento ideativo viene riportato nel 69% dei pazienti con PSP [6]; questa condizione, descritta anche come bradifrenia, unitamente ad altri disturbi cognitivi come la presenza di comportamenti di imitazione/utilizzazione e perseverativi, configura un quadro di "demenza sottocorticale" dovuta a disfunzione dei lobi frontali e chiaramente distinguibile da un quadro di "demenza corticale" tipico della malattia di Alzheimer [7].

Le modificazioni affettive e comportamentali comprendono diverse manifestazioni che vanno dalla labilità emotiva con riso e/o pianto spastico, espressione di compromissione pseudobulbare, a comportamenti potenzialmente pericolosi (a tal proposito, è stato riportato il caso di un paziente che aveva cercato di versare acqua bollente sulla moglie ingiungendole di buttarsi dalla finestra [8]).

Il rallentamento dei processi ideativi può mascherare una sottostante condizione depressiva, caratterizzata da appiattimento affettivo, assenza di ideazione suicidaria e scarsa risposta ai farmaci antidepressivi, ad eccezione di pochi casi in cui l'amitriptilina avrebbe prodotto dei significativi miglioramenti [9].

Relativamente ai sintomi psicotici, raramente sono stati riportati casi di PSP con ideazione paranoidea e allucinazioni [6].

A tal proposito, confrontando la sintomatologia psichiatrica di pazienti con PSP e di pazienti con MP, è stato evidenziato che nella MP è più frequente la presenza di allucinazioni e di depressione, mentre nella PSP si osserva più comunemente apatia e disinibizione, suggerendo una maggiore disfunzione delle vie orbito-frontali e fronto-mediali non dopaminergiche nella PSP rispetto alla MP [10].

Nell'AMS, i disturbi neuropsichiatrici sono spesso sovrapponibili a quelli osservati nella MP, essendo caratterizzati fondamentalmente da disturbi affettivi e da disturbi del sonno. Tuttavia, rispetto alla mole di lavori condotti su pazienti con MP, nell'AMS questi aspetti sono stati indagati solo in pochi lavori.

Il disturbo affettivo più frequentemente riportato nei pazienti con AMS è la depressione, che può essere un sintomo d'esordio delle malattia [11] e che, pur non essendo correlata alla disabilità motoria, è presente in oltre l'80% dei pazienti con AMS a prevalente espressione disautonomica [12].

In realtà, considerando i pazienti con AMS con prevalenza di parkinsonismo, la percentuale di pazienti depressi è inferiore, essendo di circa il 40%, rappresentando tuttavia una condizione capace di determinare da sola un notevole decremento della qualità di vita di questi pazienti [13].

Confrontando la percentuale di soggetti depressi con AMS e pazienti con MP, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi, nonostante la maggiore disabilità evidenziata dai soggetti con AMS [14]. Nel tentativo di differenziare le caratteristiche distinte di pazienti con AMS e di pazienti con MP, uno studio ha evidenziato che i pazienti con AMS manifestavano più comunemente disturbi caratterizzati da sentimenti di "indifferenza", mentre i soggetti con MP presentavano maggiormente ansia; la somministrazione di levodopa produceva uno spiccato miglioramento dei sintomi depressivi nei pazienti con MP, mentre l'indifferenza emotiva dei soggetti con AMS non si modificava sensibilmente in seguito alla stimolazione dopaminergica [15].

Tali divergenze potrebbero essere spiegate da una maggiore compromissione nell'AMS del caudato e dello striato ventrale, facenti parte di circuiti limbici e orbito-frontali non dopaminergici.

Nell'AMS sono frequenti, come già riportato nella MP, i disturbi comportamentali durante il sonno REM.

Tali episodi sono caratterizzati da perdita della normale atonia muscolare con comparsa di attività motoria complessa associate ad attività onirica.

Tali manifestazioni possono precedere anche di molti anni l'esordio dei sintomi neurologici [16].

I pazienti con AMS presentano più frequentemente sonnolenza diurna e disturbi del sonno in confronto a pazienti con MP: tali disturbi sono associati alla gravità dei sintomi motori, alla durata di malattia e alla presenza di depressione [17].

In conclusione la presenza di disturbi comportamentali nella PSP e nella AMS riveste una notevole importanza clinica per l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti.

Questi aspetti non dovrebbero essere trascurati nella gestione di tali patologie [18].

BIBLIOGRAFIA

1. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J.
Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia.
Arch Neurol 10: 333-358, 1964.
2. Brusa A, Mancardi GL, Bugiani O.
Progressive supranuclear palsy 1979: an overview.
Ital J Neurol Sci 4: 205-222, 1980.
3. Kristensen MO.
Progressive supranuclear palsy-20 years later.
Acta Neurol Scand 71: 177-189, 1985.
4. Lees AJ. The Steele-Richardson-Olszewski syndrome.
In: Marsden CD, Fahn S eds. *Movement Disorders*, 2nd ed. London, Butterworths, pp. 272-287, 1987.
5. Litvan I, Mega MS, Cummings JL, Fairbanks L.
Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy.
Neurology, 47: 1184-1189, 1996.
6. Chiu HF.
Psychiatric aspects of Progressive Supranuclear Palsy.
Gen Hosp Psychiatry, 17: 135-143, 1995.
7. Albert ML, Feldman RG, Willis AL.
The "subcortical dementia" of progressive supranuclear palsy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 37: 121-130, 1974.
8. Lee S.
The neuropsychiatric evolution of a case of progressive supranuclear palsy.
Br J Psychiatry, 158: 273-275, 1991.
9. Kvale JN.
Amitriptyline in the management of progressive supranuclear palsy.
Arch Neurol, 39: 387-388, 1982.
10. Aarsland D, Litvan I, Larsen JP.
Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease.
Neuropsychiatry Clin Neurosci, 13: 42-49, 2001.
11. Goto K, Ueki A, Shimode H, Shinjo H, Miwa C, Morita Y.
Depression in multiple system atrophy: a case report.
Psychiatry Clin Neurosci, 54:507-511, 2000.

12. Gill CE, Khurana RK, Hibler RJ.
Occurrence of depressive symptoms in Shy-Drager syndrome.
Clin Auton Res, 9: 1-4, 1999.
13. Benrud-Larson LM, Sandroni P, Schrag A, Low PA.
Depressive symptoms and life satisfaction in patients with multiple system atrophy.
Mov Disord, published online March 21, 2005.
14. Pilo L, Ring H, Quinn R, Trimble M.
Depression in multiple system atrophy and in idiopathic Parkinson's disease:
a pilot comparative study.
Biol Psychiatry, 39:803-807, 1996.
15. Fetoni V, Soliveri P, Monza D, Testa D, Girotti F.
Affective symptoms in multiple system atrophy and Parkinson's disease:
response to levodopa therapy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 66: 541-544, 1999.
16. Petit D, Gagnon JF, Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J.
Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders.
J Psychosom Res, 56:487-496, 2004.
17. Ghorayeb I, Yekhlef F, Chrysostome V, Balestre E, Bioulac B, Tison F.
Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 72: 798-800, 2002.
18. Lauterbach EC.
The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders.
Psychiatr Clin North Am, 27: 801-825, 2004.

DISTURBI PSICOLOGICI E NEUROPSICOLOGICI DELLE DISTONIE PRIMARIE E DELLE COREE

Alberto Albanese

*Università Cattolica del Sacro Cuore
Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta", Milano*

Sia le distonie primarie che la corea di Sydenham sono caratterizzate da rimarchevoli disturbi psicologici e da sottili alterazioni neuropsicologiche.

La malattia di Huntington, che è caratterizzata da corea e da altri sintomi neurologici e psichiatrici, presenta invece alterazioni neuropsicologiche rilevanti e variabili durante la naturale progressione della malattia.

La distonia primaria è un disturbo benigno dal punto di vista dei sintomi cognitivi, non associato ad alterazioni del linguaggio, della memoria o visuospatiali.

Nonostante gli studi di immagini abbiano mostrato la presenza di una iperattività frontale, nei pazienti con distonia primaria non sono state osservate alterazioni cognitive; ma il dibattito è aperto sulla possibile alterazione delle funzioni esecutive ed attentive.

I risultati non sono univoci; secondo alcuni autori i deficit segnalati in alcuni studi potrebbero essere attribuiti ad ansia ed alterazioni dell'umore.

Il profilo psicologico dei pazienti con distonia indica una maggiore incidenza di depressione maggiore, disturbo bipolare, fobia sociale e ansia generalizzata rispetto ad una popolazione di controllo.

La fobia sociale e l'ansia generalizzata precedono i sintomi distonici, mentre i disturbi bipolari sono successivi all'esordio della distonia.

La corea di Sydenham rappresenta il prototipo clinico della corea, con caratteristiche semeiologiche tipiche (corea, ipotonia, imperistenza motoria) e senza associazione di altri disturbi motori.

Nei soggetti con corea di Sydenham non sono descritte alterazioni cognitive di rilievo.

In questa malattia, invece, si osserva la stretta associazione con alterazioni psicologiche e comportamentali, che spesso rappresentano i sintomi di esordio clinico.

Le tipiche alterazioni comportamentali associate a corea di Sydenham consistono in iperattività e impulsività, con sintomi ossessivo-compulsivi.

La malattia di Huntington è una malattia neurologica degenerativa a carattere progressivo, caratterizzata da una ricca fenomenologia motoria nelle diverse fasi di progressione naturale.

Nella fase florida, la malattia di Huntington è caratterizzata da corea, in associazione a tic e distonia.

I pazienti con malattia di Huntington presentano deficit cognitivi progressivi, a carico delle funzioni esecutive (difficoltà di shifting attenzionale, riduzione della working memory, distraibilità, difficoltà nel problem solving), abilità visuospatiali (riduzione delle abilità prassico-costruttive a causa dei deficit di pianificazione e motori, deficit di organizzazione spaziale personale), del linguaggio (riduzione della fluency verbale con conoscenze semantiche intatte), e della memoria (strategie di apprendimento disorganizzate, deficit di accesso e di recupero alle informazioni correttamente immagazzinate, deficit di memoria dichiarativa e procedurale).

In aggiunta, i pazienti con malattia di Huntington, presentano alterazioni comportamentali di gravità variabile nei diversi soggetti, caratterizzate comunemente da depressione, sintomi disforici, agitazione e irritabilità.

I disordini dell'umore possono precedere i segni motori e cognitivi.

Distonia primaria

Profilo neuropsicologico

I risultati delle ricerche riguardanti le alterazioni cognitive non sono univoci.

L'obiettivo di tali ricerche è legato principalmente all'approfondimento del significato funzionale della iperattività frontale, che è dimostrata negli studi di neuroimmagini effettuati su pazienti distonici.

Per questo motivo, sono state indagate in particolar modo le funzioni esecutive, l'attenzione e la memoria di lavoro in cui la funzionalità della corteccia prefrontale sembra coinvolta.

Un dettagliato studio neuropsicologico su 20 pazienti con distonia primaria ha valutato la memoria esplicita, la memoria procedurale, le funzioni esecutive e visuospatiali (1): non è stata osservata alcuna differenza con il gruppo di controllo.

Un successivo lavoro sulle abilità visuospatiali in un gruppo di 15 pazienti con distonia cervicale primaria (2) ha evidenziato che le capacità dei pazienti in compiti di percezione spaziale non varia rispetto ai soggetti normali; ma i pazienti hanno risultati inferiori nei compiti spaziali che richiedono manipolazione mentale dello spazio personale.

Un recente studio su un gruppo di pazienti con forme diverse di distonia primaria (3) ha evidenziato una costellazione di deficit cognitivi attentivi e delle funzioni esecutive.

I pazienti avevano specifiche difficoltà in compiti di spostamento dell'attenzione, in assenza di alterazioni dell'elaborazione dell'informazione, del linguaggio, spaziali, di memoria o di alterazioni di abilità intellettive globali.

Un altro studio ha osservato alterazioni cognitive nei pazienti con distonia primaria, caratterizzate da deficit delle funzioni esecutive ed attentive in assenza di alterazioni di memoria e delle abilità visuospatiali (4).

Gli stessi autori osservano una stretta associazione tra tali deficit e la compresenza di ansia e depressione, ponendo il sospetto di una relazione di causa-effetto (5).

Altri studi, invece osservano la normalità delle prove di valutazione delle funzioni esecutive e di memoria di lavoro nella distonia e sottolineano che, a differenza di altri disturbi del movimento (corea di Huntington e malattia di Parkinson, in primo luogo) la distonia non presenta deficit cognitivi (6).

La tabella 1 riassume i dati disponibili sulla neuropsicologia della distonia, che indicano la preponderanza di pazienti con distonia cervicale.

È evidente che le casistiche qui riportate non consentono di trarre conclusioni definitive sulle condizioni neuropsicologiche dei pazienti con distonia.

È necessario disporre di casistiche omogenee sulle diverse forme di distonia, bilanciate in base al sesso (soprattutto in rapporto alla diversa prevalenza di disordini somatoformi e dissociativi) e all'età.

I dati di letteratura finora disponibili non sono sufficienti a supportare l'esistenza di alterazioni neuropsicologiche nei pazienti con distonia, anche perché le funzioni attentive subiscono l'interferenza dell'ansia.

È necessario disporre di casistiche più ampie, divise in base a tipologie diverse di distonie focali.

Profilo psicologico

Nei pazienti con distonia si osserva una incidenza di depressione maggiore, di disturbo bipolare, di fobia sociale e di ansia generalizzata più elevata che nella popolazione di controllo.

La fobia sociale e l'ansia generalizzata precedono la distonia, mentre i disturbi bipolari sono successivi.

Uno studio recente ha riportato la prevalenza di disturbi psichiatrici in 28 pazienti con distonia primaria generalizzata o focale cervicale rispetto a 28 pazienti con malattia di Parkinson: la depressione maggiore pregressa (25%), il disturbo bipolare (7.1%), il disturbo bipolare atipico (7.1%), la fobia sociale (17.9%), e il disturbo d'ansia generalizzata (25.0%) erano tutti più frequenti rispetto alla popolazione normale residente nella stessa area (7). È inoltre interessante la notazione che la fobia sociale e il disturbo d'ansia generalizzato precedevano l'esordio della distonia, mentre i disturbi bipolari comparivano dopo l'insorgere del disturbo motorio.

La comparsa di sintomi ansiosi che precedono la comparsa dei disturbi del movimento è confermata da un altro studio, in cui si confrontano 20 musicisti con distonia focale e 20 musicisti con dolore cronico a un gruppo di controllo (8).

In un altro studio è stata studiata la presenza di disturbi dell'umore in pazienti con distonia DYT1 e nei loro familiari asintomatici, sia portatori che non portatori della mutazione DYT1 (9). È stato osservato che l'esordio precoce di episodi ricorrenti di depressione maggiore è associato con la mutazione DYT1 e che questa associazione è indipendente dalle manifestazioni motorie della distonia.

Queste osservazioni, che richiedono ulteriori conferme, suggeriscono la possibilità che esista un nesso tra la patogenesi della distonia e della depressione maggiore, in rapporto alla espressione del genotipo DYT1.

Alcuni studi suggeriscono una comorbidità di distonia e OCD, assumendo come comune base anatomica un'alterazione dei gangli della base.

Diversi studi hanno mostrato un'associazione tra OCD e blefarospasmo (10;11), torcicollo (12;13) o forme diverse di distonia focale primaria (14).

Corea di Sydenham

La corea di Sydenham rappresenta il prototipo clinico della corea, con caratteristiche semeiologiche tipiche (corea, ipotonia, impersistenza motoria) e senza associazione di altri disturbi motori.

Nei soggetti con corea di Sydenham non sono descritte alterazioni cognitive di rilievo.

In questa malattia, invece, si osserva la stretta associazione con alterazioni psicologiche e comportamentali, che spesso rappresentano i sintomi di esordio clinico.

Le tipiche alterazioni comportamentali associate a corea di Sydenham consistono in iperattività e impulsività, con sintomi ossessivo-compulsivi (15).

Il profilo comportamentale dei soggetti con corea di Sydenham è caratterizzato da una molteplicità di fenomeni, non necessariamente coesistenti, che possono essere così riassunti:

- (1) aumento dell'irritabilità;
- (2) frequenti cambiamenti dell'umore ed eccessive risposte emotive (labilità emotiva), con possibilità di crisi di pianto incontrollato;
- (3) comportamenti regressivi;
- (4) confusione;
- (5) distraibilità, impulsività ed iperattività motoria (disturbo attentivo con iperattività, ADHD);
- (6) psicosi transitorie;
- (7) azioni ripetitive o rituali (compulsioni) ;
- (8) pensieri persistenti (ossessioni).

Uno studio sulla relazione tra manifestazioni cliniche, psichiatriche e RM in 19 pazienti con corea di Sydenham (età media 11,7 anni; 79% di sesso femminile) ha mostrato che nel 68% dei casi era presente corea generalizzata, nel 53% corea moderata (16).

La corea si presentava come manifestazione isolata nel 74% dopo un anno di osservazione.

Non è stata osservata un'associazione della malattia con i disturbi ossessivo-compulsivi, benché fossero presenti, nel 45% dei pazienti, disordini comportamentali quali problemi di attenzione (27%), isolamento (18%) e comportamento aggressivo (18%).

Lo studio in RM ha rivelato persistenti alterazioni del nucleo caudato in 3 pazienti (16%), che hanno presentato episodi ricorrenti di corea durante lo studio.

Gli autori hanno concluso che i problemi di attenzione possono essere associati alla fase acuta della malattia ed alla persistenza di alterazioni nei gangli della base.

In una recente pubblicazione è stata confrontata la frequenza di disturbo ossessivo-compulsivo (OCD), di comportamento ossessivo-compulsivo (OCB) e di ADHD in 56 pazienti con corea di Sydenham, in 50 pazienti con febbre reumatica senza corea di Sydenham ed in 50 soggetti sani (17).

Lo studio ha dimostrato che OCB, OCD e ADHD sono più frequenti nei pazienti con corea di Sydenham.

L'ADHD è maggiormente presente nei pazienti con corea persistente (presente da oltre 2 anni), rispetto ai pazienti con corea acuta transitoria (presente da meno di due anni) o controllata (assente con o senza trattamento); c'è, inoltre, una tendenza a osservare più frequentemente OCD nel gruppo di pazienti con corea persistente.

Questi dati confermano uno studio precedente condotto su pazienti con corea di Sydenham persistente (18).

Malattia di Huntington

Deficit cognitivi

La malattia di Huntington rappresenta il paradigma di demenza frontostriatale, caratterizzata da alterazioni delle funzioni attentive ed esecutive, della memoria e delle funzioni visuo-spaziali (19;20).

I deficit cognitivi della malattia di Huntington sono ben conosciuti e oggetto di numerosi studi.

La gravità del deficit cognitivo correla con la durata della malattia (21) e con l'atrofia dello striato (22-25) e del talamo (26).

I primi segni del declino cognitivo coinvolgono l'attenzione (distraibilità), la memoria di lavoro (21), l'apprendimento verbale (21) e, secondo alcuni, con i deficit visuo-spaziali (19). Con il progredire della malattia possono svilupparsi altri sintomi elencati in Tabella 1.

La possibile alterazione delle abilità visuo-spaziali è stata oggetto di dispute.

A favore di questa possibilità ci sono alcuni studi sulla memoria (20;38), sulla pianificazione (39) e sulla percezione visuo-spaziale (21;40).

È stata anche raccolta evidenza scientifica contraria all'esistenza di alterazioni delle abilità visuospatiali nella malattia di Huntington, riconducendo i deficit riscontrati ad alterazioni delle funzioni motorie più che ad alterazioni specificamente visuo-spaziali (41;42).

Disturbi comportamentali

Le alterazioni comportamentali si sviluppano gradualmente con il progredire della malattia di Huntington, ma talora possono costituire il sintomo di esordio e divenire manifeste prima dei sintomi motori.

Una recente esame della letteratura (43) ha evidenziato la presenza di sintomi psichiatrici nel 98% di 52 pazienti.

I sintomi comportamentali consistevano in disforia, agitazione, irritabilità, apatia ed ansia.

La gravità dei sintomi era molto variabile e questi non erano correlati né al grado di demenza né alla gravità della corea.

Tabella 1. Deficit neuropsicologici riscontrati nella malattia di Huntington in fase florida.

Alterazione principale	Alterazioni correlate
Difficoltà di spostamento volontario dell'attenzione	Deficit di selezione ed inibizione (27)
Difficoltà nella risoluzione dei problemi (28;29)	
Strategie di apprendimento disorganizzate	Difficoltà nel mantenimento dell'attenzione (l'utilizzo di strategie può facilitare l'apprendimento nei compiti che in precedenza erano sotto un controllo automatico dell'attenzione (30))
Difficoltà di pianificazione, iniziazione o esecuzione di movimenti volontari (31)	
Difficoltà nell'apprendimento e nel mantenimento di nuove abilità cognitive e percettive	
Difficoltà di recupero mnemonico	Deficit di accesso e di recupero a informazioni correttamente immagazzinate (32)
Deficit di memoria dichiarativa e procedurale (33)	
Deficit delle abilità linguistiche	Riduzione della fluenza (34-36) Difficoltà di comprensione (20) Generazione di parole (37)

Da qui deriva l'affermazione che i sintomi psichiatrici sono relativamente indipendenti dalle alterazioni cognitive e motorie della malattia.

Analogamente, non è stata evidenziata una correlazione tra l'espansione delle ripetizioni di triplette CAG nel gene IT-15 e i sintomi psichiatrici (44).

È stato osservato che alcuni pazienti presentano precocemente cambiamenti di personalità, consistenti in Irritabilità, sospettosità, impulsività, mancanza di controllo, e mancanza di interesse rispetto a cose che prima erano piacevoli per il paziente (anedonia). È ben risaputo che nei pazienti con malattia di Huntington possono manifestarsi anche alterazioni psichiatriche, tra cui: ansia (52% dei casi), depressione (29-53%), disforia (69%). Sono presenti anche mania/ipomania (5% dei casi, ossessioni (52%) e compulsioni (52%), agitazione/irritabilità (65%), psicosi sia spontanee (2-6%) che in relazione alla demenza (27-30%), alterazioni del sonno, apatia (56%, di solito presente negli stati avanzati).

I disturbi dell'umore possono precedere i segni motori e cognitivi.

Inoltre, i pazienti con malattia di Huntington presentano frequentemente abuso di sostanze, tipicamente alcol.

È noto che nella malattia di Huntington esiste un elevato rischio di suicidio.

Un recente studio multicentrico, condotto su di un campione ampio, ha evidenziato che tale rischio non è in rapporto al fatto di ricevere una diagnosi di malattia così devastante e fatale (45).

Questa osservazione sfata una credenza tradizionale e anzi indica che la comunicazione della diagnosi di malattia può addirittura ridurre il rischio di suicidio.

Le idee di suicidio sono state esaminate in 4171 soggetti, divisi in gruppi sulla base dell'evidenza diagnostica data dall'esame neurologico, da 0 (esame neurologico normale) a 3 (diagnosi inequivocabile di malattia).

I pazienti con diagnosi inequivocabile sono stati a loro volta suddivisi in base allo stadio, da 1 (stadio iniziale) a 5 (stadio finale).

I risultati hanno mostrato che la frequenza di ideazione suicidiaria raddoppia da 9.1%, nei soggetti a rischio con un esame neurologico normale, a 19.8%, nelle persone a rischio con un esame neurologico normale, per raggiungere 23.5% nelle persone con "malattia di Huntington possibile".

Il 16.7% dei malati ha ideazioni suicidiarie allo stadio 1 e il 21.6% le ha allo stadio 2; in seguito la proporzione di idee suicidiarie diminuisce con l'evoluzione della malattia. Questa ricerca evidenzia la presenza di due periodi critici di rischio di suicidio nella malattia di Huntington: il primo precede di poco il momento della diagnosi formale di malattia, il secondo corrisponde invece allo stadio 2 della malattia.

Siccome i meccanismi sottostanti l'ideazione suicidiaria non siano del tutto chiariti, l'identificazione del periodo di maggior rischio suicidiario consente di informare adeguatamente chi si occupa dei malati nei periodi di malattia ad alto rischio.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Taylor AE, Lang AE, Saint-Cyr JA, Riley DE, Ranawaya R.
Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: implications for treatment strategies.
Clin Neuropharmacol 1991 Feb;14(1):62-77.
- (2) Hinse P, Leplow B, Humbert T, Lamparter U, Junge A, Emskotter T.
Impairment of visuospatial function in idiopathic spasmodic torticollis.
J Neurol 1996 Jan;243(1):29-33.
- (3) Scott RB, Gregory R, Wilson J, Banks S, Turner A, Parkin S, et al.
Executive cognitive deficits in primary dystonia.
Mov Disord 2003 May;18(5):539-50.
- (4) Duane DD.
Cervical dystonia.
Mov Disord 2002 Jan;17(1):222-3.
- (5) Duane DD.
Re: Executive cognitive deficits in primary dystonia.
Mov Disord 2004 Jan;19(1):116-7.
- (6) Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R.
Cognitive executive function in dystonia.
Mov Disord 2003 Dec;18(12):1470-81.
- (7) Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL.
Differential DSM-III psychiatric disorder prevalence profiles in dystonia and Parkinson's disease.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2004;16(1):29-36.
- (8) Jabusch HC, Muller SV, Altenmuller E.
Anxiety in musicians with focal dystonia and those with chronic pain.
Mov Disord 2004 Oct;19(10):1169-75.
- (9) Heiman GA, Ottman R, Saunders-Pullman RJ, Ozelius LJ, Risch NJ, Bressman SB.
Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers.
Neurology 2004 Aug 24;63(4):631-7.
- (10) Bihari K, Pigott TA, Hill JL, Murphy DL.
Blepharospasm and obsessive-compulsive disorder.
J Nerv Ment Dis 1992 Feb;180(2):130-2.
- (11) Broocks A, Thiel A, Angerstein D, Dressler D.
Higher prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm.
Am J Psychiatry 1998 Apr;155(4):555-7.
- (12) Bihari K, Hill JL, Murphy DL.
Obsessive-compulsive characteristics in patients with idiopathic spasmodic torticollis.
Psychiatry Res 1992 Jun;42(3):267-72.

- (13) Wenzel T, Schnider P, Wimmer A, Steinhoff N, Moraru E, Auff E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic torticollis. *J Psychosom Res* 1998 Jun;44(6):687-90.
- (14) Cavallaro R, Galardi G, Cavallini MC, Henin M, Amodio S, Bellodi L, et al. Obsessive compulsive disorder among idiopathic focal dystonia patients: an epidemiological and family study. *Biol Psychiatry* 2002 Aug 15;52(4):356-61.
- (15) Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 1989 Feb;146(2):246-9.
- (16) Faustino PC, Terrerri MT, da Rocha AJ, Zappitelli MC, Lederman HM, Hilario MO. Clinical, laboratory, psychiatric and magnetic resonance findings in patients with Sydenham chorea. *Neuroradiology* 2003 Jul;45(7):456-62.
- (17) Maia DP, Teixeira AL, Jr., Quintao Cunningham MC, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity, and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology* 2005 May 24;64(10):1799-801.
- (18) Asbahr FR, Ramos RT, Negrao AB, Gentil V. Case series: increased vulnerability to obsessive-compulsive symptoms with repeated episodes of Sydenham chorea. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999 Dec;38(12):1522-5.
- (19) Redondo-Verge L. [Cognitive deterioration in Huntington disease]. *Rev Neurol* 2001 Jan 1;32(1):82-5.
- (20) Bachoud-Levi AC, Maison P, Bartolomeo P, Boisse MF, Dalla BG, Ergis AM, et al. Retest effects and cognitive decline in longitudinal follow-up of patients with early HD. *Neurology* 2001 Apr 24;56(8):1052-8.
- (21) Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandenbussche E, Dom R. Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation--a longitudinal follow-up study. *J Neurol* 2004 Aug;251(8):935-42.
- (22) Bamford KA, Caine ED, Kido DK, Plassche WM, Shoulson I. Clinical-pathologic correlation in Huntington's disease: a neuropsychological and computed tomography study. *Neurology* 1989 Jun;39(6):796-801.
- (23) Starkstein SE, Brandt J, Bylsma F, Peyser C, Folstein M, Folstein SE. Neuropsychological correlates of brain atrophy in Huntington's disease: a magnetic resonance imaging study. *Neuroradiology* 1992;34(6):487-9.
- (24) Kim JS, Reading SA, Brashers-Krug T, Calhoun VD, Ross CA, Pearlson GD. Functional MRI study of a serial reaction time task in Huntington's disease. *Psychiatry Res* 2004 May 30;131(1):23-30.

- (25) Reading SA, Dziorny AC, Peroutka LA, Schreiber M, Gourley LM, Yallapragada V, et al.
Functional brain changes in presymptomatic Huntington's disease.
Ann Neurol 2004 Jun;55(6):879-83.
- (26) Kassubek J, Juengling FD, Ecker D, Landwehrmeyer GB.
Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis.
Cereb Cortex 2005 Jun;15(6):846-53.
- (27) Ho AK, Sahakian BJ, Robbins TW, Barker RA.
Random number generation in patients with symptomatic and presymptomatic Huntington's disease.
Cogn Behav Neurol 2004 Dec;17(4):208-12.
- (28) Allain P, Verny C, Aubin G, Pinon K, Bonneau D, Dubas F, et al.
Arithmetic word-problem-solving in Huntington's disease.
Brain Cogn 2005 Feb;57(1):1-3.
- (29) Watkins LH, Rogers RD, Lawrence AD, Sahakian BJ, Rosser AE, Robbins TW.
Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: implications for specific fronto-striatal pathology.
Neuropsychologia 2000;38(8):1112-25.
- (30) Johnson KA, Cunnington R, Bradshaw JL, Chiu E, Iansek R.
Effect of an attentional strategy on movement-related potentials recorded from subjects with Huntington's disease.
Mov Disord 2002 Sep;17(5):998-1003.
- (31) Saft C, Andrich J, Meisel NM, Przuntek H, Muller T.
Assessment of complex movements reflects dysfunction in Huntington's disease.
J Neurol 2003 Dec;250(12):1469-74.
- (32) Sadek JR, Johnson SA, White DA, Salmon DP, Taylor KI, Delapena JH, et al.
Retrograde amnesia in dementia: comparison of HIV-associated dementia, Alzheimer's disease, and Huntington's disease.
Neuropsychology 2004 Oct;18(4):692-9.
- (33) Backman L, Farde L.
Dopamine and cognitive functioning: brain imaging findings in Huntington's disease and normal aging.
Scand J Psychol 2001 Jul;42(3):287-96.
- (34) Ho AK, Sahakian BJ, Robbins TW, Barker RA, Rosser AE, Hodges JR.
Verbal fluency in Huntington's disease: a longitudinal analysis of phonemic and semantic clustering and switching.
Neuropsychologia 2002;40(8):1277-84.
- (35) Taylor KI, Salmon DP, Monsch AU, Brugger P.
Semantic and phonemic sequence effects in random word generation: a dissociation between Alzheimer's and Huntington's disease patients.
J Int Neuropsychol Soc 2005 May;11(3):303-10.
- (36) Henry JD, Crawford JR, Phillips LH.
A meta-analytic review of verbal fluency deficits in Huntington's disease.
Neuropsychology 2005 Mar;19(2):243-52.

- (37) Peran P, Demonet JF, Pernet C, Cardebat D.
Verb and noun generation tasks in Huntington's disease.
Mov Disord 2004 May;19(5):565-71.
- (38) Lawrence AD, Watkins LH, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW.
Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease:
implications for information processing in corticostriatal circuits.
Brain 2000 Jul;123 (Pt 7):1349-64.
- (39) Davis JD, Filoteo JV, Kesner RP, Roberts JW.
Recognition memory for hand positions and spatial locations in patients
with Huntington's disease: differential visuospatial memory impairment?
Cortex 2003 Apr;39(2):239-53.
- (40) Ho AK, Nestor PJ, Williams GB, Bradshaw JL, Sahakian BJ, Robbins TW, et al.
Pseudo-neglect in Huntington's disease correlates
with decreased angular gyrus density.
Neuroreport 2004 Apr 29;15(6):1061-4.
- (41) Lineweaver TT, Salmon DP, Bondi MW, Corey-Bloom J. Differential effects
of Alzheimer's disease and Huntington's disease on the performance
of mental rotation.
J Int Neuropsychol Soc 2005 Jan;11(1):30-9.
- (42) O'Donnell BF, Wilt MA, Hake AM, Stout JC, Kirkwood SC, Foroud T.
Visual function in Huntington's disease patients and presymptomatic gene carriers.
Mov Disord 2003 Sep;18(9):1027-34.
- (43) Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, Mega MS, Cummings JL.
Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001 Sep;71(3):310-4.
- (44) Berrios GE, Wagle AC, Markova IS, Wagle SA, Ho LW, Rubinsztein DC, et al.
Psychiatric symptoms and CAG repeats in neurologically asymptomatic
Huntington's disease gene carriers.
Psychiatry Res 2001 Jul 24;102(3):217-25.
- (45) Paulsen JS, Hoth KF, Nehl C, Stierman L.
Critical periods of suicide risk in Huntington's disease.
Am J Psychiatry 2005 Apr;162(4):725-31.

DISTURBO DELL'UMORE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Paolo Barone, Gabriella Santangelo, Carmine Vitale, Maria Teresa Pellecchia

Centro Parkinson, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Napoli "Federico II"

La depressione nella Malattia di Parkinson (MP) è molto frequente e peggiora notevolmente la qualità di vita dei pazienti.

La percentuale di prevalenza della depressione maggiore nella malattia di Parkinson oscilla dal 4 al 70 %, mentre la prevalenza media che è stata riportata è di circa il 40%. [1] Questa ampia oscillazione può essere causata da vari fattori, ad esempio dal modo in cui il campione di pazienti viene selezionato o dal tipo di strumento utilizzato per rilevare la depressione come i criteri clinici o le scale di valutazione per la depressione.

Quando sono applicati i criteri diagnostici (come quelli del DSM IV), circa il 25% dei pazienti con MP presenta un disturbo depressivo.

La maggior parte dei pazienti depressi con MP sembra avere un disturbo depressivo maggiore, mentre la parte rimanente manifesta disturbi depressivi meno gravi come un disturbo distimico o un disturbo depressivo minore. [2]

Quando sono utilizzate le scale di valutazione per lo screening dei pazienti parkinsoniani depressi da quelli non depressi, i valori di prevalenza variano in base alle proprietà clinometriche degli strumenti utilizzati, benché tali strumenti mostrino un'alta sensibilità ma una bassa specificità (scarso valore predittivo).

Per questo motivo, è necessario utilizzare i criteri diagnostici per valutare la presenza della depressione.

La discrepanza tra i valori di prevalenza ottenuti con l'uso dei criteri diagnostici e quelli ottenuti mediante le scale di valutazione indica che nella MP vi sono alcuni sintomi depressivi che non contribuiscono necessariamente a fare diagnosi di un disturbo depressivo (maggiore o minore).

Inoltre, un fattore che rende difficile diagnosticare la depressione, come depressione maggiore, in pazienti con MP è la sovrapposizione di alcuni sintomi che sono caratteristici sia dei disturbi depressivi sia della MP.

Stanchezza, perdita di energia, rallentamento psicomotorio, amimia, rallentamento delle funzioni intellettive, difficoltà di concentrazione, appetito ridotto, e insonnia possono essere riscontrati sia nella depressione sia nella MP.

Per esaminare tale sovrapposizione Hoogendijk et al. effettuarono uno studio su 100 pazienti con MP e valutarono la presenza dei sintomi depressivi utilizzando i criteri del DSM III-R, sia non considerando l'eziologia dei sintomi (approccio inclusivo) sia in base a un approccio diagnostico-eziologico (approccio esclusivo). [3]

Con l'approccio inclusivo, la depressione maggiore fu diagnosticata nel 23% dei pazienti, ma tale frequenza si riduceva al 13 % quando era stato utilizzato l'approccio diagnostico-eziologico.

Questo risultato ha evidenziato che la strategia scelta per diagnosticare la depressione può enormemente influenzare il valore della prevalenza e solleva il problema della specificità dei sintomi depressivi nella MP.

La domanda che si può formulare è se la MP può "produrre" i sintomi della depressione in assenza di una vera e propria sindrome depressiva.

Pochi studi hanno indagato questa ipotesi.

Starkstein et al. esaminarono la specificità dei sintomi psicologici e autonomici della depressione nella MP, in uno studio che includeva 33 pazienti che presentavano umore

depresso e 33 pazienti che non riportavano sentimenti depressivi. [4]

Nei pazienti depressi con MP i sintomi psicologici e quelli autonomici della depressione erano quelli più frequenti.

Gli autori conclusero che i sintomi somatici, tranne "risveglio mattutino precoce" e "perdita di energia e rallentamento" sono sintomi specifici della sindrome depressiva della MP e non costituiscono un artefatto somatico.

Leentijens et al. hanno indagato quanto i sintomi somatici contribuiscano alla diagnosi di disturbo depressivo nella MP. [5]

In uno studio su 169 pazienti con MP, gli autori hanno rilevato che utilizzando come test di screening la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D scale) il "tentativo di suicidio" è l'item che meglio discrimina i pazienti depressi dai non depressi (con una prevalenza bassa del 20%), mentre gli items somatici come "rallentamento psicomotorio", "stanchezza", "ansia fisica" e "insonnia" hanno proprietà discriminative basse (ma un valore di prevalenza alto).

Inoltre "appetito ridotto" e "risveglio mattutino precoce" sono items somatici con delle proprietà discriminanti relativamente alte.

Tale risultato è parzialmente in contraddizione con quanto è stato riportato da Starkstein et al. ma entrambi gli studi non hanno valutato l'impatto dei sintomi non motori, un problema che è stato trattato e approfondito solo di recente nella pratica clinica. [4]

Levin et al. hanno riportato che i pazienti con MP, anche se tendevano ad assegnare valori più elevati agli items somatici della BDI rispetto a quelli non somatici, risultavano ancora più depressi rispetto ai controlli sia alla BDI sia alla Millon Behavioral Health Inventory. [6]

In tale studio comunque non era stata effettuata una diagnosi clinica di disturbo depressivo in base dei criteri diagnostici.

Anche se molti studi hanno cercato di comprendere se la depressione nella MP fosse caratterizzata da uno specifico pattern, non è stato ancora identificato nessun profilo coerente con la depressione nella MP [5].

Sembra che i pazienti depressi con MP manifestino meno autosvalutazione, senso di colpa e di incapacità (insuccesso) e idee deliranti [7] e meno pensieri autodistruttivi rispetto ai pazienti con depressione primaria [8].

Inoltre raramente essi tentano il suicidio [9].

Di frequente panico e ansia coesistono con la depressione nella MP [10], mentre tale coesistenza non si verifica per gli episodi maniacali [11].

Inoltre il pattern di sintomi depressivi nella MP sembra essere legato in particolare ad anedonia e apatia piuttosto che ad un umore depresso.

Pertanto il sistema dopaminergico è innanzitutto coinvolto nel controllo del tono edonico mediante il circuito della gratificazione (reward).

Di recente, gli agonisti della dopamina hanno mostrato delle proprietà anti-anedoniche ed antidepressive suggerendo che i sintomi depressivi nella MP potrebbero essere connessi a disfunzioni del sistema dopaminergico. [12, 13, 14]

La relazione tra i sintomi depressivi e i disturbi cognitivi al momento non è chiara.

Uno studio ha riportato una correlazione positiva tra questi due fattori suggerendo che i pazienti con MP potrebbero presentare "una sindrome demenziale con depressione" e che potrebbero sviluppare un disturbo dell'umore accompagnato da un peggioramento delle funzioni cognitive ed attentive, ma non da una demenza globale. [15]

In tale studio, non si è potuto stabilire se tra sintomi depressivi e disturbi cognitivi ci fosse una relazione causale.

Altri studi invece hanno tentato di confermare la correlazione tra funzioni cognitive e depressione misurata con scale di valutazione. [16, 17, 18]

Tuttavia in tali studi, il dominio cognitivo era poco esplorato in quanto lo stato cognitivo era valutato con il MMSE che è un semplice test di screening.

Starkstein et al. mostrarono che i disturbi cognitivi dei pazienti con MP erano correlati in modo significativo con la gravità della depressione. [19]

Questi disturbi furono rilevati mediante prove specifiche per la valutazione delle funzioni

frontali come il Wisconsin Card Sorting Test, suggerendo che la depressione nella MP influisce sul tipo piuttosto che sulla gravità dei disturbi cognitivi.

In uno studio longitudinale effettuato 3-4 anni dopo, gli stessi autori trovarono che i pazienti con MP aventi alti punteggi alla HAM-D nella visita iniziale mostrarono un declino cognitivo maggiore valutato mediante il MMSE rispetto ai pazienti che non risultavano depressi alla visita iniziale. [20] I limiti di tale studio erano l'aver utilizzato un basso cut-off per la HAM-D (punteggio cut-off = 6) e l'aver valutato lo stato cognitivo solo con un test di screening come il MMSE.

Troster et al. riportarono che i pazienti con MP e valutati come depressi con l'uso della BDI (punteggio cut-off = 10) presentavano disturbi dello stato cognitivo valutato con la Mattis Dementia rating scale più gravi rispetto ai pazienti senza depressione, suggerendo che la depressione influirebbe sulla gravità dei disturbi cognitivi, quanto detto sarebbe in contraddizione con quello che è stato riportato da Starkstein et al. [21, 22, 19]

Kuzis et al. hanno dimostrato che i pazienti con depressione maggiore (diagnosticata secondo i criteri del DSM III) con o senza MP presentavano disturbi significativi della fluenza verbale e dell'attenzione uditiva rispetto a pazienti senza depressione o ai controlli.

Rispetto ai pazienti senza depressione, i pazienti depressi con MP manifestavano dei disturbi più gravi alle prove che valutano le funzioni esecutive quali la capacità di formare ed elaborare i concetti e di cambiare e passare da un set ad un altro. [23]

Un altro problema da indagare riguarda l'effetto dei trattamenti dopaminergici sui sintomi depressivi. Sembra che gli agonisti della dopamina riducano l'anedonia valutata con la SHAPS e la depressione misurata con la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) nei pazienti con MP. [24, 14] Meno indagato è l'effetto della levodopa sui sintomi depressivi della MP.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Cummings, J.L. (1992).
Depression and Parkinson's disease: a review.
Am J Psychiatry, 149: 443-54.
- [2] Starkstein, S.E., Preziosi, T.J., Bolduc, P.L., Robinson, R.G. (1990).
Depression in Parkinson's disease.
J Nerv Ment Dis, 178 (1): 27-31.
- [3] Hoogendijk, W.J., Sommer, I.E., Tissingh, G., Deeg, D.J., Wolters, E.C. (1998).
Depression in Parkinson's disease.
The impact of symptom overlap on prevalence.
Psychosomatics, 39(5):416-21.
- [4] Starkstein, S.E., Preziosi, T.J., Forrester, A.W., Robinson, R.G. (1990).
Specificity of affective and autonomic symptoms of depression
in Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 53(10):869-73.
- [5] Leentjens, A.F., Marinus, J., Van Hilten, J.J., Lousberg, R., Verhey, F.R. (2003)
The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder
in Parkinson's disease: a discriminant analytic approach.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 15(1):74-7
- [6] Levin, B.E., Llabre, M.M., Weiner, W.J. (1988).
Parkinson's disease and depression: psychometric properties
of the Beck Depression Inventory.
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 51(11):1401-4.
- [7] Taylor, A.T., Saint-Cyr, J.A., Lang, A.E. et al. (1986).
Parkinson's disease and depression: a critical re-evaluation.
Brain, 109: 279-92
- [8] Huber, S.J., Friedenberg, D.L., Paulson, G.W. et al. (1990).
The pattern of depressive symptoms varies with progression of Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 53: 275-8
- [9] Haltenhof, H., Schroter, C. (1994).
Depression beim Parkinson Syndrom: Eine Literaturübersicht.
Fortschritte Neurol Psychiatr, 62: 94-101
- [10] Schiffer, R.B., Kurlan, R., Rubin, A. et al. (1988).
Evidence for atypical depression in Parkinson's disease.
Am J Psychiatry, 145: 1020-2
- [11] Miyoshi, K., Ueki, A., Nagano, O. (1996).
Management of psychiatric symptoms of Parkinson's disease.
Eur Neurology, 36: 49-54

- [12] Möller, J.C., Oertel, W.H., Köster, J., Pezzoli, G., Provinciali, L. (2005). Long-term Efficacy and Safety of Pramipexole in Advanced Parkinson's Disease: Results From a European Multicenter Trial. *Movement Disorders*, 20 (5): 602-610
- [13] Corrigan, M.H., Denahan, A.Q., Wright, C.E., Ragual, R.J., Evans, D.L. (2000). Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depression Anxiety*, 11: 58-65
- [14] Rektorova, I., Rektor, I., Bares, M., Dostál, V., Ehler, E. et al. (2003). Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomised study. *European Journal of Neurology*, 10: 399-406.
- [15] Mayeux, R., Stern, Y., Rosen, J., Leventhal, J. (1981). Depression, intellectual impairment, and Parkinson's disease. *Neurology*, 31: 645-50.
- [16] Mindham, R.H.S., Marden, C.D., Parkes, J.D. (1976). Psychiatric symptoms during L-dopa therapy for Parkinson's disease and their relationship to physical disability. *Psycholog Med*, 6: 23-33.
- [17] Lieberman, A., Dziatoloski, M., Kupersmith, M. et al. (1979). Dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 6: 355-9.
- [18] Huber, S.J., Paulson, G.W., Shuttlerworth, E.C. (1988). Relationship of motor symptoms, intellectual impairment, and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry*, 51: 855-858.
- [19] Starkstein, S.E., Preziosi, T.J., Berthier, M.L., Bolduc, P.L., Mayberg, H.S., Robinson, R.G. (1989). Depression and cognitive impairment in parkinson's disease. *Brain*, 112: 1141-53.
- [20] Starkstein, S.E., Bolduc, P.L., Mayberg, H.S., Preziosi, T.J., Robinson, R.G. (1990). Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53(7):597-602.
- [21] Troster, A.I., Paolo, A.M., Lyons, K.E., Glatt, S.L., Hubble, J.P., Koller, W.C. (1995). The influence of depression on cognition in Parkinson's disease: a pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology*, 45(4):672-6.
- [22] Troster, A.I., Stalp, L.D., Paolo, A.M., Fields, J.A., Koller, W.C. (1995). Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol*, 52 (12):1164-9.
- [23] Kuzis, G., Sabe, L., Tiberti, C., Leiguarda, R., Starkstein, S.E. (1997). Cognitive functions in major depression and Parkinson disease. *Arch Neurol*, 54(8):982-6.

- [24] Lemke, M.R., Brecht, H.M., Koester, J., Kraus, P.H., Reichmann, H. (2005). Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17 (2): 214-20.

LE DISFUNZIONI SESSUALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON: DALLA NEUROPATOLOGIA ALLA PSICOPATOLOGIA

Giuseppe Meco

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

Le disfunzioni sessuali sono comuni nei pazienti affetti da malattia di Parkinson (1). L'interesse per questo argomento è aumentato soprattutto negli ultimi 10 anni, da quando cioè sono stati introdotti farmaci che possono essere utilizzati in alcuni di questi disturbi.

Aspetti fisiologici della sessualità

Per quanto riguarda la sessualità umana nel determinare la risposta sessuale intervengono fattori legati alla cognitività, all'affettività e al soma.

La performance sessuale ha un declino con l'invecchiamento; il gradiente del declino dipende dalla attività precedente, dalla salute fisica e da quella mentale.

Il benessere psichico, l'integrità delle strutture neuroanatomiche somato-sensoriali e motorie, un normale assetto ormonale ed una normale funzionalità vascolare sono elementi essenziali per determinare la libido e l'abilità ad avere un rapporto sessuale soddisfacente. Dal punto di vista neuroendocrino l'Ossitocina interviene nei processi di attaccamento, nella erezione, nell'arousal e nel raggiungimento dell'orgasmo, mentre la Prolattina può interferire con la libido; la Dopamina aumenta i livelli di Ossitocina, mentre inibisce la Prolattina.

La Dopamina nel suo complesso ha un ruolo fisiologico nel controllo del comportamento sessuale.

E' importante per la funzione motoria e per l'arousal generale.

A livello dell'accumbens promuove l'arousal e l'attivazione di non specifici patterns motori. Il release della Dopamina a livello dei nuclei preottici e paraventricolare potrebbe avere relazione con meccanismi della eiaculazione o con le conseguenze neuroendocrine dell'attività sessuale.

Non ci sono sufficienti dati sperimentali su un possibile ruolo della Dopamina nella motivazione sessuale.

Ci sono evidenze sperimentali che mostrano che la Dopamina non ha importanza nella gratificazione sessuale (2).

Le alterazioni della Dopamina potrebbero dare una prima spiegazione dei disturbi della sfera sessuale nella malattia di Parkinson, poichè si tratta di una funzione complessa non possono darne ragione esse sole.

I disturbi sessuali e di identità di genere

I disturbi sessuali e di identità di genere secondo il DSM IV-R vengono divisi in disfunzioni sessuali, parafilie e disturbi dell'identità di genere.

Le disfunzioni sessuali si distinguono in disturbi del desiderio sessuale, dell'eccitazione sessuale, dell'orgasmo (femminile e maschile, eiaculazione precoce), da dolore sessuale, dovuto a condizioni mediche o da sostanze e non altrimenti specificato.

Le parafilie si dividono in esibizionismo, feticismo, pedofilia, masochismo sessuale, sadismo sessuale, feticismo da travestimento, voyeurismo e parafilie non altrimenti specificata.

I disturbi sessuali nella malattia di Parkinson

Nella malattia di Parkinson numerosi fattori possono interferire sulla sessualità oltre l'età, i rapporti interpersonali e le attitudini precedenti alla malattia: le disfunzioni autonome, i disturbi motori, la gravità della malattia, la depressione, i farmaci antiparkinsoniani e gli antidepressivi, così frequentemente assunti dai pazienti (3, 4).

Nel paziente parkinsoniano maschio è stato rilevato, nell'80% una riduzione della frequenza sessuale (5), nel 60.4% una disfunzione erettile (6), nell'61% una riduzione dell'attività sessuale (7), nel 68% problemi sessuali da moderati a severi (3); questi problemi sono presenti in pazienti sposati, ma non sono più frequenti rispetto a patologie croniche, che non coinvolgono il Sistema Nervoso, altrettanto invalidanti come l'artrite reumatoide (8). Nelle pazienti di sesso femminile è stato rilevato nel 43% una riduzione dell'attività sessuale (7), nel 79% una riduzione della frequenza sessuale (5), nel 36% problemi sessuali da moderati a severi (3).

Le differenze nelle esperienze sessuali erano qualitativamente, non quantitativamente diverse rispetto ai controlli rappresentati da soggetti affetti da depressione, ansia ed altri problemi medici (9).

Nei pazienti parkinsoniani giovani, cambiamenti nella libido si trovano nel 40% dei maschi e nel 70% delle femmine, mentre una riduzione dell'attività sessuale si registra nel 33.4% dei pazienti maschi e nell'80% delle donne (10).

In uno studio svolto recentemente da Bronner G et al (2004) (1), in 32 pazienti donne e 43 uomini, si è rilevato nelle donne: nell'87.5% difficoltà nell'arousal, nel 75% difficoltà nel raggiungere l'orgasmo, nel 46.9% basso desiderio sessuale, nel 37.5% insoddisfazione sessuale; negli uomini: nel 68.4% disfunzione erettile, nel 65.1% insoddisfazione sessuale, nel 40.6% eiaculazione precoce e nel 39.5% difficoltà nel raggiungere l'orgasmo.

La presenza di disfunzioni sessuali, precedenti la malattia, può contribuire alla cessazione dell'attività sessuale nel 23.3% degli uomini e nel 21.9% delle donne (1).

Nel rapporto di coppia i fattori che intervengono nel determinare problemi sessuali sono: la depressione e l'astenia, la mancanza di comunicazione, la riduzione dell'attrazione sessuale, disturbi del sonno e gli effetti collaterali dei farmaci (3).

In uno studio di Yu M et al (2004) (11) in un gruppo di 21 pazienti parkinsoniani con i loro partners si è rilevata una grave riduzione delle dimensioni dell'arousal, del comportamento, dell'orgasmo e del drive sessuale nella maggioranza dei pazienti, con un aumento nella scala della fantasia sessuale che correlava con la durata della malattia; ciò suggerisce che i pazienti, nonostante la gravità, continuano ad essere interessati al sesso.

Effetti dei farmaci o di altri interventi terapeutici sul comportamento sessuale nei pazienti parkinsoniani

Molti studi, condotti con criteri non univoci, hanno rilevato un aumento dell'interesse sessuale in una percentuale variabile dall'1 al 50% dei pazienti trattati con levodopa.

Yahr MD e Duvoisin RC. (1972) (12) hanno descritto una ripresa dell'attività sessuale nell'8% dei pazienti trattati con levodopa, da loro attribuita al miglioramento della funzione motoria. In 0.9% dei pazienti sotto Levodopa si registra un comportamento ipersessuale come aspetto ipomaniacale (13).

L'ipersessualità è una manifestazione di una aumentata libido piuttosto che effetto di disinibizione frontale (14).

L'aumento della libido è strettamente legato al trattamento con farmaci ad azione sulla

dopamina in qualche individuo particolarmente suscettibile e potrebbe essere la conseguenza della inibizione del release di Prolattina (15).

D'altra parte anche un'azione della levodopa e dei dopaminoagonisti sui recettori D2 a livello del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo con aumento dei livelli dell'Ossitocina, che agirebbe a livello del parasimpatico sacrale con conseguente risposta vascolare, potrebbe spiegare la ripresa dell'attività sessuale o la risposta in ipersessualità in alcuni individui.

In uno studio l'apomorfina ha dimostrato indurre l'erezione del pene in 1-10 minuti dopo la somministrazione s.c. e questa dura da 5 a 60 minuti; un paziente di questo studio, con una funzione erettile normale, ha presentato una reazione da stress e in altri pazienti è risultata aumentata anche la libido (16).

In un altro studio, la somministrazione di Ropinolo alla dose di 3 mg tre volte al dì, in pazienti parkinsoniani senza precedenti disfunzioni sessuali, ha provocato l'erezione dopo 20-30 minuti dalla somministrazione per un periodo di 10-15 minuti; tale risposta causava fastidi fisici ed emozionali.

La riduzione del dosaggio a 1 mg ha portato ad una riduzione nella frequenza, a 0.5 mg alla comparsa occasionale, mentre alla sospensione del farmaco il fenomeno non si presentava più (17).

Jeménez- Jeménez et al (1999) (18) hanno descritto un caso di un paziente parkinsoniano di 70 anni in terapia con Carbidopa+Levodopa 25/100 quattro volte al dì + Pergolide 4 mg al dì + Carbidopa+Levodopa 50/200 a rilascio controllato al momento di andare a letto. Il paziente presentava erezione del pene 15 minuti dopo la dose standard di Sinemet e dopo due ore dalla somministrazione del Sinemet CR della durata di 20-30 minuti; inoltre presentava aumento della libido per 3 ore dopo ogni singolo episodio; la sospensione della dose serale ha portato alla scomparsa dell'erezione.

La somministrazione di Pergolide alla dose di 3 mg/die con controlli protratti fino a sei mesi dall'inizio della terapia ha determinato un miglioramento dell'attività sessuale nei pazienti più giovani ancora interessati (19).

Con l'Apomorfina intermittente s.c. le relazioni sessuali sono migliorate in quei pazienti con riduzione della funzione erettile (17).

In uno studio su un gruppo di pazienti parkinsoniani (10 donne e 21 uomini) sottoposti ad intervento di stimolazione cerebrale profonda a livello del nucleo sottotalamico è stata studiata la relazione tra il funzionamento sessuale e le modificazioni della gravità della malattia, la riduzione della terapia giornaliera in termini di equivalenza alla levodopa e la durata della malattia; nelle donne non è stata trovata alcuna modificazione, mentre negli uomini si è registrato un lieve ma significativo miglioramento della soddisfazione nei propri rapporti sessuali (20).

La somministrazione breve transcranica di campi elettromagnetici alla densità di flusso di picotesla ha indotto arousal sessuale ed erezione spontanea notturna in due anziani pazienti parkinsoniani con disfunzioni sessuali, probabilmente attraverso un'azione mediata dai recettori D2 corticali a livello dell'emisfero destro, che sembra essere dominante nell'attività sessuale (21).

La Somministrazione di Sildenafil Citrato (Viagra) in 10 pazienti parkinsoniani affetti da disfunzione erettile ha determinato un miglioramento statisticamente significativo sulla soddisfazione sessuale nel raggiungere e mantenere l'erezione (22).

Risultati positivi sono stati descritti con l'uso di Sildenafil Citrato in un gruppo di pazienti parkinsoniani depressi (23).

Parafilie nella malattia di Parkinson

Il rischio di comportamenti sessuali aberranti, come ipersessualità, esibizionismo o pederastia è un fenomeno probabilmente sottostimato nella malattia di Parkinson sotto trattamento con alti dosaggi di Levodopa o dopaminoagonisti.

Tali comportamenti possono essere di interesse della legge e quindi andrebbero consi-

derati anche sotto questo profilo.

Il medico dovrebbe essere a conoscenza della possibilità di tali fenomeni e tenerli in debito conto al momento dell'anamnesi, per poter prendere le adeguate contromisure nella prevenzione di comportamenti sessuali aberranti illegali.

Berger et al (2003) (24) ha descritto due casi di comportamento sessuale aberrante.

Il primo in un paziente di 45 anni affetto da malattia di Parkinson da 20 anni che ha sviluppato ipersessualità e esibizionismo a seguito di un alto dosaggio di Ropinirolo; il secondo in un paziente di 57 anni con 11 anni di storia di malattia di Parkinson che ha manifestato un aumento della libido con pederastia sotto terapia con Levodopa e Bromocriptina.

In entrambi i casi i comportamenti furono messi in relazione agli alti dosaggi di farmaci ad azione dopaminergica.

Riley (2002) (25) ha descritto un caso di travestitismo feticista indotto dall'introduzione in terapia della Selegelina, che è regredito una volta sospeso il farmaco.

Visto il valore patogenetico attribuito ai farmaci dopaminoagonisti nel determinare altre parafilie, in questo caso la ragione del comportamento sessuale aberrante è stata ricondotta al potenziamento della dopamina da parte dell'IMAO-B.

Dopo pallidotomia destra sono stati descritti casi di ipersessualità, confermando il ruolo che il nucleo pallido dell'emisfero destro può avere nel comportamento sessuale (26, 27). Le parafilie potrebbero rappresentare una inversione dei tratti di personalità pre-morbosi, quali l'introversione, il comportamento cauto e la mancanza di ricerca di novità, propri della malattia di Parkinson.

Non va sottovalutato il ruolo della depressione nel determinare tali comportamenti.

A tal proposito riporto un caso di esibizionismo insorto in un paziente parkinsoniano di 51 anni con una storia di 10 anni, sotto trattamento con Levodopa+ID 400 mg die associata a Pramipexolo 0.7 mg tre volte al di, che ha sviluppato tale comportamento in concomitanza con uno stato depressivo.

L'associazione di Clozapina alla dose di 6,25 mg non ha determinato alcun miglioramento; solo l'aggiunta in terapia di un antidepressivo (Sertralina alla dose di 100 mg) ha normalizzato il comportamento (osservazione personale).

Le basi biologiche delle parafilie in generale restano sconosciute, ma il fatto che possono regredire con la riduzione della terapia dopaminergica o con l'aggiunta di antipsicotici atipici (28) fa ipotizzare il ruolo della dopamina in tali comportamenti; inoltre il miglioramento dopo somministrazione di antidepressivi quando si presentano in comorbilità con la depressione, fa ipotizzare un ruolo del tono dell'umore nel determinare alcune parafilie, oppure un coinvolgimento anche della Serotonina oltre alla Dopamina.

BIBLIOGRAFIA

1. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N.
Sexual dysfunction in Parkinson's disease.
J Sex Marital Ther. 2004 Mar-Apr;30(2):95-105.
2. Paredes RG, Agmo A.
Has dopamine a physiological role in the control of sexual behavior?
A critical review of the evidence.
Prog Neurobiol. 2004 Jun;73(3):179-226.
3. Brown RG, Jahanshahi M, Quinn N, Marsden CD.
Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Jun;53(6):480-6.
4. Ferguson JM.
SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability.
Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2001 Feb;3(1):22-27.
5. Koller WC, Vetere-Overfield B, Williamson A, Busenbark K, Nash J, Parrish D.
Sexual dysfunction in Parkinson's disease.
Clin Neuropharmacol. 1990 8 Oct;13(5):461-3
6. Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos J, Ackerman M.
Sexual function in patients with Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991 Oct; 54(10):942.
7. Longstreth WT Jr, Nelson L, Linde M, Munoz D.
Utility of the sickness impact profile in Parkinson's disease.
J Geriatr Psychiatry Neurol. 1992 Jul-Sep;5(3):142-8.
8. Lipe H, Longstreth WT Jr, Bird TD, Linde M.
Sexual function in married men with Parkinson's disease compared
to married men with arthritis.
Neurology. 1990 Sep;40(9):1347-9.
9. Welsh M, Hung L, Waters CH.
Sexuality in women with Parkinson's disease.
Mov Disord. 1997 Nov;12(6):923-7.
10. Wermuth L, Stenager E.
Sexual problems in young patients with Parkinson's disease.
Acta Neurol Scand. 1995 Jun;91(6):453-5.
11. Yu M, Roane DM, Miner CR, Fleming M, Rogers JD.
Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson disease.
Am J Geriatr Psychiatry. 2004 Mar-Apr;12(2):221-6.
12. Yahr MD, Duvoisin RC.
Drug therapy of parkinsonism.
N Engl J Med. 1972 Jul 6;287(1):20-4.

13. Goodwin FK, Murphy DL, Brodie HK, Bunney WE Jr.
Levodopa: alterations in behavior.
Clin Pharmacol Ther. 1971 Mar-Apr;12(2):383-96.
14. Harvey NS.
Serial cognitive profiles in levodopa-induced hypersexuality.
Br J Psychiatry. 1988 Dec;153:833-6.
15. Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, Goetz CG, Klawans HL, Thiessen B.
Hypersexuality with antiparkinsonian therapy.
Clin Neuropharmacol. 1989 Oct;12(5):375-83.
16. O'Sullivan JD, Hughes AJ.
Apomorphine induced penile erections in Parkinson's disease.
Mov Disord. 1999 Jul;14(4):701-2.
17. Fine J, Lang AE.
Dose-induced penile erections in response to ropinirole therapy
for Parkinson's disease.
Mov Disord. 1999 Jul;14(4):701-2.
18. Jimenez-Jimenez FJ, Tallon-Barranco A, Cabrera-Valdivia F,
Gasalla T, Orti-Pareja M, Zurdo M.
Fluctuating penile erection related with levodopa therapy.
Neurology. 1999 Jan 1;52(1):210.
19. Pohanka M, Kanovsky P, Bares M, Pulkrabek J, Rektor I.
Pergolide mesylate can improve sexual dysfunction in patients
with Parkinson's disease: the results of an open,prospective,6-month follow- up.
Eur J Neurol.2004 Jul;11(7):483-8.
20. Castelli L, Perozzo P, Genesia ML, Torre E, Pesare M, Cinquepalmi A,
Lanotte M, Bergamasco B, Lopiano L.
Sexual well being in parkinsonian patients after deep brain stimulation
of the subthalamic nucleus.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Sep;75(9):1260-4.
21. Sandyk R.
AC pulsed electromagnetic fields-induced sexual arousal
and penile erections in Parkinson's disease.
Int J Neurosci. 1999 Aug;99(1-4):139-49.
22. Zesiewicz TA, Helal M, Hauser RA.
Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction
in men with Parkinson's disease.
Mov Disord. 2000 Mar;15(2):305-8
23. Raffaele R, Vecchio I, Giammusso B, Morgia G, Brunetto MB, Rampello L.
Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment
of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease.
Eur Urol. 2002 Apr;41(4):382-6.
24. Berger Ch, Mehrhoff FW, Beier KM, Meinck HM
Sexual delinquency and Parkinson's disease
Nervenarzt. 2003 Apr;74(4):370-5.

25. Riley DE.
Reversible transvestic fetishism in a man with Parkinson's disease treated with selegiline.
Clin Neuropharmacol. 2002 Jul-Aug;25(4):234-7.
26. Roane DM, Yu M, Feinberg TE, Rogers JD.
Hypersexuality after pallidal surgery in Parkinson disease.
Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 2002 Dec;15(4):247-51
27. Mendez MF, O'Connor SM, Lim GT.
Hypersexuality after right pallidotomy for Parkinson's disease.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2004 Winter;16(1):37-40
28. Fernandez HH, Durso R.
Clozapine for dopaminergic-induced paraphilias in Parkinson's disease.
Mov Disord. 1998 May;13(3):597-8

DISPERCEZIONI E DELIRIO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Letterio Morgante

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche, Scienze Anestesiologiche, Università di Messina

Le dispercezioni rappresentano i più importanti e disabilitanti disordini neuropsichiatrici associati con la malattia di Parkinson.

Durante gli ultimi 5 anni parecchi studi hanno valutato la distribuzione di sintomi psicotici in pazienti parkinsoniani e la frequenza riportata è variabile tra il 16 ed il 40% (1-2); essi sono più frequenti nei pazienti con concomitanti disturbi cognitivi (1-3-4-5-6-7), con età d'esordio più avanzata (3-5-8), con concomitante depressione (1-3), con alterazioni del pattern del sonno (9), con la forma clinica acinetica (10), con disordini della motilità oculare e prevalente compromissione assiale (11).

Recenti studi hanno dimostrato un'associazione tra sintomi psicotici, dose e durata di trattamento con L-Dopa (1-3-6-7), dopaminoagonisti (3-4) e con selegilina (6).

Nell'ambito dei disturbi psicotici in corso di malattia di Parkinson si possono distinguere: i disturbi della percezione, i disturbi confusionali (12%), i disturbi ideativi (19%).

I disturbi della percezione si manifestano soprattutto sotto forma di allucinazioni visive con immagini di persone vive o morte, animali, oggetti, bambini e figure lillipuziane, che possono comparire in occasione di un aumento del dosaggio dei farmaci dopaminergici, in occasione di un concomitante episodio infettivo o nel decorso postoperatorio di un intervento chirurgico.

All'inizio possono essere benigne ma con il tempo interferiscono con le normali funzioni e possono provocare grave disabilità (12).

Soltanto la metà dei pazienti trattati con farmaci dopaminergici sviluppa allucinazioni e per questo alcuni studi hanno valutato se particolari assetti genetici o polimorfismi genici possano rappresentare un fattore di rischio per indurre allucinazioni.

Recentemente studi di farmacogenetica hanno dimostrato un'associazione tra alcuni polimorfismi dei geni che codificano per i recettori D2 e D3 (13, 14) e l'insorgenza di allucinazioni in pazienti con Malattia di Parkinson.

I disturbi ideativi rappresentano un'altra manifestazione associata con la malattia di Parkinson; spesso si tratta di semplici idee di riferimento che talvolta possono sfociare in veri e propri deliri di persecuzione o deliri erotomanici.

I disturbi confusionali possono costituire l'evoluzione di precedenti sintomi psicotici.

Nell'ambito dei trattamenti collaterali della malattia di Parkinson, la terapia dei disturbi psicotici rappresenta uno dei problemi di più complessa risoluzione e questo è facilmente comprensibile se si considera che tutti i neurolettici classici peggiorano il parkinsonismo per la loro nota attività di blocco sui recettori dopaminergici.

Un corretto approccio terapeutico dovrà presupporre una prima valutazione dell'entità della compromissione che, se è lieve, non interferisce significativamente con le attività quotidiane e non si accompagna a disturbi comportamentali, non dovrebbe essere trattata con farmaci antipsicotici lasciando immodificato il trattamento con i farmaci antiparkinsoniani.

Se invece i sintomi sono abbastanza severi è necessario intervenire seguendo un algoritmo precodificato.

In prima istanza è consigliabile sospendere gradualmente i farmaci antiparkinsoniani ad eccezione della L-Dopa, secondo un criterio che prevede, come primo provvedimento, la sospensione degli anticolinergici e degli antidepressivi tricyclici e SSRI ed in ordine suc-

cessivo degli IMAO-B, dell'amantadina e dei dopaminoagonisti.

Se questo primo intervento non fosse seguito da una risoluzione o miglioramento sostanziale dei sintomi, si consiglia di ridurre il dosaggio della L-Dopa e sospendere gli inibitori COMT e la L-Dopa della tarda serata e della notte, essendo i disturbi psicotici più pronunziati in queste ore della giornata; il dosaggio di L-Dopa potrà essere ridotto al minimo necessario per mantenere un buon livello di autonomia del paziente.

Se malgrado tali interventi la condizione psicotica rimanesse immodificata, si renderà necessario un intervento farmacologico specifico utilizzando i cosiddetti neurolettici atipici che, a differenza dei neurolettici di vecchia generazione come le fenotiazine, i butirofenoni e i derivati delle benzamidi, causano effetti extrapiramidali di lieve entità o addirittura nessun effetto collaterale extrapiramidale.

Tra questi, la clozapina è sicuramente il farmaco che è stato più studiato.

Essa, a dosi clinicamente efficaci, blocca soltanto il 20% dei recettori D2 e possiede un'affinità relativamente alta per i recettori D4 e proprietà più marcate di antagonismo 5-HT₂ rispetto ai neurolettici classici.

In un precedente studio controllato è stato dimostrato che la clozapina, a piccole dosi (da 6,25 a 50 mg/die), migliora significativamente i sintomi psicotici indotti dai farmaci senza provocare peggioramento dei sintomi parkinsoniani (15).

Purtroppo la clozapina causa alcuni effetti collaterali piuttosto rischiosi: granulocitopenia (16) durante i primi mesi di trattamento, ipotensione ortostatica, crisi epilettiche, scialorrea ed incremento ponderale, miocardiopatia.

Durante i primi 6 mesi di trattamento con clozapina, la conta dei globuli bianchi dovrà essere controllata settimanalmente e successivamente almeno ogni mese.

Nel caso di effetti collaterali tali da richiedere la sospensione del farmaco, altri neurolettici atipici possono rappresentare una valida alternativa.

La quetiapina è un neurolettico atipico che ha una più alta affinità nei confronti dei recettori 5-HT₂ rispetto ai recettori D1 e D2; allo stato attuale non sono stati pubblicati studi clinici controllati sull'efficacia della quetiapina nei disturbi psicotici in corso di malattia di Parkinson; nei sette trials aperti pubblicati, la quetiapina a dosaggi variabili tra i 50 e i 200 mg ha dimostrato un miglioramento significativo dei disturbi psicotici senza significativi peggioramenti della sintomatologia parkinsoniana.

In un recente studio clozapina contro quetiapina, randomizzato, aperto per i pazienti con una condizione di cecità per gli sperimentatori, è stata dimostrata una pari efficacia dei 2 farmaci senza significativi peggioramenti dei sintomi extrapiramidali con dosaggi di quetiapina variabili tra i 50 e i 200 mg (17).

L'olanzapina è un neurolettico atipico con alta affinità per un grande numero di recettori dopaminergici, serotoninergici, adrenergici, istaminici e muscarinici e un basso profilo di effetti collaterali rispetto ai neurolettici classici (18).

Nei 9 trials aperti condotti, l'olanzapina si è dimostrata efficace con dosaggi variabili tra 1,25 e 5 mg.

Tuttavia l'olanzapina è stata segnalata in uno studio doppio cieco, controllato, contro clozapina come farmaco che potrebbe aggravare i sintomi parkinsoniani (19) anche se bisogna considerare che in questo studio il dosaggio medio di olanzapina utilizzato (11,4 mg) corrispondeva al 60% del dosaggio massimo giornaliero previsto (20 mg) per i pazienti affetti da schizofrenia; mentre il dosaggio medio di clozapina utilizzato (25,4 mg) corrispondeva al 4% del dosaggio massimo giornaliero previsto (600 mg) per i pazienti affetti da schizofrenia (20).

Il risperidone, efficace negli studi in aperto, ha dimostrato in uno studio controllato, doppio cieco, una pari efficacia rispetto alla clozapina; in questo studio i pazienti trattati con risperidone mostravano un peggioramento della UPDRS che tuttavia non raggiungeva livelli di significatività statistica (21).

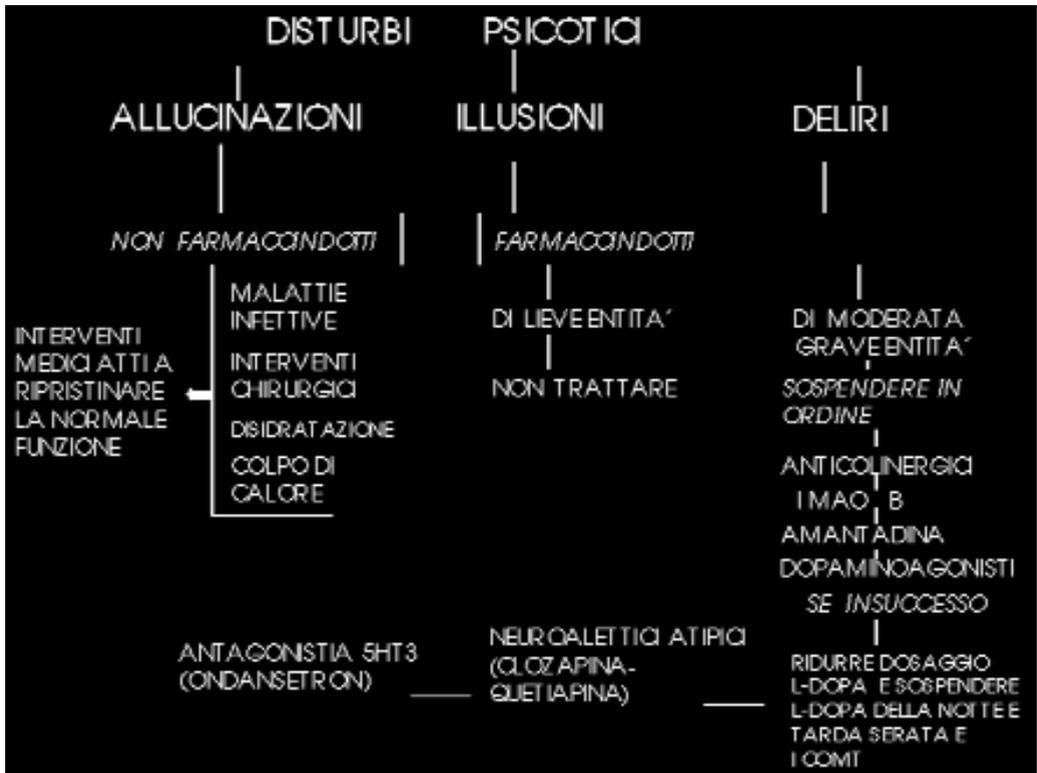
Un'ultima possibilità è costituita dall'ondansetron (Zofran), un antagonista dei recettori 5-HT₃.

Il razionale dell'uso di questo farmaco, che è molto costoso, dipende dalla possibilità che i sintomi psicotici possano essere correlati ad una iperattività dei recettori serotoni-

nergici.

L'ondansetron è un farmaco antiemetico che è utilizzato in oncologia in corso di chemioterapia e che è capace di migliorare i sintomi psicotici, soprattutto le allucinazioni visive, senza provocare peggioramento del parkinsonismo (22).

In conclusione sulla base degli studi precedenti si potrebbe proporre un algoritmo terapeutico illustrato in figura.



BIBLIOGRAFIA

- 1) Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL et al.
Prevalence and clinical correlates of psychosis in parkinson's disease.
Arch. Neurol. 56: 595-601, 1999.
- 2) Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M.
Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors.
Brain, 123: 733-745, 2000
- 3) Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW.
Visual hallucinations associated with parkinson's disease.
Arch. Neurol. 53: 1265-1268, 1996.
- 4) Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ.
Hallucinations in idiopathic parkinson's disease.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 63: 434-440, 1997.
- 5) Naimark D, Jackson E, Rockwell E et al.
Psychotic symptoms in parkinson's disease patients with dementia.
J. Am. Geriatric Soc. 44: 296-299, 1996.
- 6) Klein C, Kompf D, Pulkowski U, Moser A, Vieregge P.
A study of visual Hallucinations in patients with parkinson's disease.
J. Neurol 244: 371-377, 1997.
- 7) Shergill SS, Walker S, Katona C.
A preliminary investigation of laterality in parkinson's disease
and susceptibility to psychosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 65: 610-611, 1998.
- 8) Tanner CM, Vogel C, Goetz CG, Klawans HL.
Hallucinations in parkinson's disease: a population study.
Ann. Neurol 14: 136, 1983.
- 9) Meco G, Bonifati V, Cusimano G, Fabrizio E, Vanacore N.
Hallucinations in Parkinson's disease: neuropsychological study.
Ital J Neurol Sci 11: 373-379, 1990.
- 10) Rondot P, De Recondo J, Coignet A, Ziegler M.
Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-dopa.
Adv Neurol 40: 259-269, 1984.
- 11) Doè de Maindreville A, Fenelon G, Mahieux F.
Hallucinations in parkinson's disease : a follow-up study.
Movement Disorders 20: 212-217
- 12) Melamed E, Friedberg G, Zoldan J.
Psychosis: impact on the patient and family.
Neurology 52 (suppl. 3): 514-516, 1999.

- 13) Makoff AJ, Graham JM, Arranz MJ, Forsyth J, Li T, Aitchison KJ, Shaikh S, Grunevald RA.
Association study of dopamine receptor gene polymorphisms with drug-induced hallucinations in patients with idiopathic Parkinson's disease.
Pharmacogenetics 10:43-48,2000
- 14) Goetz C.G., Burke PF, Leurgans S, Berry-kravis E, Blasucci LM, Raman R, Zhou L.
Genetic variation analysis in Parkinson's disease patients with and without hallucinations.
Archives of neurology 58:209-213,2001
- 15) The parkinson study group.
Low dose clozapine for the treatment of drug induced psychosis in parkinson's disease.
New Engl. J. Med. 340:751-763, 1999.
- 16) Alvir JNA, Lieberman JA, Safferman AZ.
Clozapine induced agranulocytosis: incidence and risk factor in the United States.
N. Engl. J. Med. 320: 162-167, 1993.
- 17) Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE, Marconi R, Basile G, Di Raimondo G, La Spina P, Quattrone A.
Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with Dopaminergic psychosis.
Clinical Neuropharmacology 27:153-156,2004
- 18) Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Quahg et al.
Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with parkinson's disease.
Neurology 47: 1085-1087, 1996.
- 19) Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ.
Olanzapine and clozapine.
Comparative effects on motor function in hallucinating PD patients.
Neurology 55:789-794, 2000.
- 20) Leucht S.
Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients.
Neurology 57:747, 2001.
- 21) Ellis T, Cudkovicz ME, Sexton P, Growdon JH.
Clozapine and Risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 12:364-369,2000.
- 22) Zoldan Y, Friedberg G, Livneh M et al.
Psychosis in advanced parkinson's disease: treatment with ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist.
Neurology 45: 1305-1308, 1995.

L'ETEROGENEITA' FARMACOLOGICA DELL'ETERODIMERIZZAZIONE DEI RECETTORI D₂/D₃ DOPAMINERGICI

Roberto Maggio, Marco Scarselli, Francesca Novi, Giovanni U. Corsini

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

Abstract

I recettori dopaminergici appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G e hanno una varietà di funzioni a livello del sistema nervoso centrale.

Ad esempio, intervengono nei processi di ricompensa ai farmaci, nell'apprendimento, nell'attività motoria e nei disordini neuropsichiatrici.

E' stato dimostrato che molti recettori accoppiati alle proteine G possono formare dime-ri o aggregati di maggiori dimensioni (oligomeri) e che questo fenomeno è molto impor-tante per la funzionalità recettoriale.

I recettori dopaminergici che fanno parte di questa famiglia di proteine non fanno eccezione e formano sia omo- che eterodimeri.

Prove della eterodimerizzazione dei recettori dopaminergici sono state recentemente ottenute per i recettori dopaminergici D₁ e adenosinici A₁, per i recettori dopaminergici D₂ e somatostatiner-gici SSTR₅, nonché per i dopaminergici D₂ e adenosinici A₂.

In questo lavoro abbiamo descritto come il processo di eterodimerizzazione tra i sottoti-pi dopaminergici D₂ e D₃ possa modificare la farmacologia di questi recettori.

Corpo del testo

I recettori accoppiati alle proteine G sono proteine costituite da sette domini trans-membrana e mediano una grande varietà di segnali.

I recettori dopaminergici appartengono a questa famiglia e la loro importanza è legata ad una varietà di funzioni quali i processi di ricompensa ai farmaci, l'apprendimento, l'at-tività motoria e i disordini neuropsichiatrici.

Attraverso il clonaggio molecolare è stata rilevata l'esistenza di cinque diversi sottotipi recettoriali che sono stati raggruppati in due differenti classi in base ai loro profili farma-cologici e biochimici:

- (i) i recettori D₁-like, D₁ e D₅ positivamente accoppiati alla adenilato ciclasi, e
- (ii) i recettori D₂-like, D₂, D₃, D₄, negativamente accoppiati a questo enzima
(per maggiori dettagli si veda la Ref. 1).

La rimozione alternativa (splicing) di 29 aminoacidi a livello del terzo loop citoplasmati-co del recettore dopaminergico D₂ consente la generazione di due forme molecolari: i recettori dopaminergici D_{2long} (D_{2l}) e D_{2short} (D_{2s}) (2-4).

Varianti analoghe ottenute per mezzo dello splicing sono state osservate nel recettore D₃ di topo (5).

Solitamente l'interazione dei recettori accoppiati alle proteine G è stata descritta trami-te modelli che assumono che il recettore esista come monomero accoppiato alla pro-teina G in un rapporto stechiometrico 1:1.

Tuttavia questi modelli classici, riguardanti l'accoppiamento recettore/proteina G, sono troppo semplicistici.

È stato attualmente dimostrato come i recettori accoppiati alle proteine G, tra cui i recettori dopaminergici, possono formare dimeri o aggregati di maggiori dimensioni (oligomeri) e che questo fenomeno ha notevole rilevanza sulla funzionalità recettoriale (per maggiori dettagli si veda la Ref. 6).

Mentre gli omodimeri dei recettori D_1 , D_2 e D_3 sono stati osservati solo in linee cellulari trasfettate (7-9), omodimeri per i recettori D_2 sono stati osservati anche in tessuti cerebrali umani e murini (10).

Inoltre Rocheville et al. (11) hanno recentemente dimostrato che i recettori dopaminergici D_2 non solo formano omodimeri ma anche eterodimeri con i recettori somatostatiner-gici SSTR5.

L'esistenza di altri eterodimeri dei recettori dopaminergici è stata dimostrata da Gines et al. (12) e Hillion et al. (13).

Questi autori hanno descritto, rispettivamente, la formazione di eteroligomeri tra il recettore dopaminergico D_1 e il recettore adenosinico A_1 e tra il recettore dopaminergico D_2 e il recettore adenosinico A_2 .

Mentre l'esistenza degli omodimeri dei recettori accoppiati alle proteine G solleva problematiche fondamentali riguardanti il meccanismo molecolare coinvolto nella loro attivazione, la formazione degli eterodimeri alimenta l'interesse sulle possibili combinazioni che possono essere alla base di un inaspettato livello di complessità farmacologica (14). In effetti l'esistenza di omo- ed eterodimeri ha implicazioni importanti per quanto riguarda la ricerca di nuovi agenti terapeutici che interagiscono con i recettori accoppiati alle proteine G.

Poiché l'omo- e l'eterodimerizzazione dei recettori accoppiati alle proteine G stanno assumendo sempre più notevole rilevanza, è importante definire il meccanismo/i dell'interazione recettore-recettore per poter comprendere quali recettori possono interagire tra loro.

Ad oggi, i risultati ottenuti suggeriscono l'esistenza di più di un meccanismo di dimerizzazione e la possibilità che un recettore possa interagire con più di una modalità.

Esistono due diversi meccanismi di dimerizzazione:

- i) quello per contatto in cui i monomeri interagiscono tra loro appoggiandosi l'uno a l'altro con le parti esterne della proteina, in questo caso, i loro siti di legame restano (in linea di principio) inalterati e
- ii) quello con scambio di domini (domain swapping) in cui si ha un riarrangiamento tra i domini transmembrana dei due recettori, per cui vengono creati due nuovi siti di legame che differiscono sostanzialmente da quelli dei rispettivi monomeri.

Il domain swapping proposto da Gouldson et al. (15, 16) è basato su di un meccanismo molto efficiente di formazione dei dimeri nel quale le interazioni presenti all'interno dei monomeri vengono mantenute a livello del dimero stesso.

Precedentemente è stato osservato come questo meccanismo avvenga tra due proteine chimeriche formate dai recettori M_2 adrenergico e M_3 muscarinico (17); più recentemente, usando un approccio di tipo farmacologico, lo stesso tipo di interazione è stato dimostrato tra i recettori muscarinici M_2 e M_3 wild-type (18).

Esistono evidenze anatomiche e funzionali che i recettori dopaminergici D_2 e D_3 sono co-localizzati in specifiche popolazioni di neuroni cerebrali, sia postsinapticamente a proiezioni dopaminergiche (19-22) come pure, presinapticamente, sugli stessi neuroni dopaminergici (22-25).

Perciò, assumendo come valido il meccanismo di domain swapping, abbiamo cercato di comprendere come l'interazione tra i recettori dopaminergici D_2 e D_3 possa alterare la loro farmacologia.

Come sopra menzionato, questi due recettori appartengono alla famiglia dei recettori D_2 -like e, poiché condividono un alto grado di omologia aminoacidica, possiamo ragionevolmente pensare che siano in grado di interagire tramite domain swapping.

Gli eterodimeri che sono generati attraverso il meccanismo del domain swapping, molto probabilmente si formano attraverso l'interscambio dei domini transmembrana (VI e VII). Questa ipotesi è suffragata da studi di recupero funzionale di recettori che altrimenti sarebbero inattivi (17, 26).

Esistono studi che dimostrano come numerosi recettori accoppiati alle proteine G abbiano la caratteristica di poter essere separati in due frammenti, i quali si comportano come proteine individuali raggiungendo la membrana indipendentemente l'uno dall'altro.

Questi frammenti una volta arrivati sulla membrana sono capaci di fondersi tra loro e recuperare alcune o tutte le proprietà del recettore wild-type da cui sono originati.

Generalmente, il totale recupero dell'attività dopo la co-espressione dei due frammenti, è stato osservato solo quando il recettore è separato a livello del terzo loop intracellulare, tra le eliche V e VI, come dimostrato per i recettori alla rodopsina (27), l' α_2 -adrenergico (28), i muscarinici M2- e M3 (29), il recettore alla vasopressina (30) quello per l'ormone di rilascio delle gonadotropine (31) e per il recettore alla neurochinina NK₁ (32).

I recettori dopaminergici D₂ e D₃ così come gli altri recettori legati alle proteine G possono essere frammentati a livello del terzo loop intracellulare in due domini: D_{2trunk}/D_{2tail} e D_{3trunk}/D_{3tail} dove la parte trunk comprende i domini transmembrana I-V e la parte tail i domini transmembrana VI e VII.

L'unione di questi due domini induce il recupero dell'attività di legame e della funzione del recettore (33, 34).

I domini originati dai due recettori D₂ e D₃ possono essere anche trasfettati in modo crociato (D_{2trunk} con D_{3tail} e D_{3trunk} con D_{2tail}) ed interagire funzionalmente inibendo l'adenilato ciclasi.

Se si suppone che l'interazione tra i recettori D₂ e D₃ avvenga con un meccanismo di domain swapping i domini analoghi ai frammenti D_{2trunk} e D_{3tail} nei due recettori (corrispondenti alle regioni transmembrana VI e VII), verrebbero ad essere scambiati.

L'eterodimero che si formerebbe dovrebbe avere tutte le proprietà dei recettori formati dall'aggregazione dei frammenti recettoriali D_{2trunk}/D_{3tail} e D_{3trunk}/D_{2tail}.

Partendo da questa assunzione, abbiamo studiato il profilo di legame dei recettori chimerici D_{2trunk}/D_{3tail} e D_{3trunk}/D_{2tail} comparandolo a quello dei monomeri D₂ e D₃ wild-type. Come si osserva in Tabella 1, le affinità per i recettori chimerici frammentati D_{2trunk}/D_{3tail} e D_{3trunk}/D_{2tail} sono spesso intermedie tra quelle per i recettori D₂ e i D₃ wild-type.

Da notare, che tra gli antagonisti, i due farmaci antipsicotici clozapina e olanzapina mostrano più alta affinità per il complesso recettoriale frammentato D_{3trunk}/D_{2tail}, che per i recettori wild-type D₂ e D₃.

Gli agonisti testati si legano ad ambedue i recettori chimerici frammentati D_{2trunk}/D_{3tail} e D_{3trunk}/D_{2tail} ma presentano un'alta affinità solo per l'uno o l'altro dei due recettori.

Un'eccezione è rappresentata dall'S 32504 (fornito dalla casa Farmaceutica Servier) che lega entrambe le chimere con la stessa affinità (34, 35).

E' interessante notare che, in conseguenza al suo complesso arrangiamento introne/esone, il gene per il recettore dopaminergico D₃ dà origine a numerose isoforme del recettore, diverse dal trascritto primario (36).

Tra le isoforme che sono state identificate, quella meglio caratterizzata è la forma D_{3nf} che deriva dalla delezione di 98 paia di basi nella regione C-terminale del terzo loop intracellulare (37).

Questa variante genica codifica per le prime cinque regioni transmembrana del recettore dopaminergico D₃, il terzo loop intracellulare fino all'aminoacido Ser287 ed un peptide addizionale di 55 aminoacidi.

Abbiamo dimostrato che il D_{3nf} può interagire con il frammento D_{3tail} per formare il recettore D_{3nf}/D_{3tail} e che questo recettore frammentato mantiene il profilo funzionale e farmacologico del recettore D₃ wild-type (38).

Questo indica che la variante D_{3nf} del recettore dopaminergico D₃ ha una struttura non alterata a livello della membrana plasmatica che gli consente di poter funzionare correttamente.

Tabella 1 Affinità di legame di composti dopaminergici per i recettori frammentati e per quelli wild-type, trasfettati in cellule COS-7.
I dati sono relativi alle referenze 34 e 35.

	D2	D _{2trunk} /D _{2tail}	D _{2trunk} /D _{3tail}	D _{3trunk} /D _{2tail}	D _{3trunk} /D _{3tail}	D ₃
Parametri di legame della [³H]Nemonapride						
K _d (nM)	0.014	0.016	0.095	0.010	0.060	0.064
B _{max} (fmol/mg)	1331	162	159	303	82	1125
Antagonisti (Affinità, K_i [nM])						
Clozapina	64.2	63.1	134	22.4	188	161
Olanzapina	12.6	15.3	90	4.80	46.6	40.6
Aloperidolo	1.01	1.63	2.39	2.59	5.57	5.04
Domperidone	0.52	0.57	3.08	1.02	14.4	11.7
S 33084*	205		53.8	9.89		2.42
Agonisti (Affinità, IC_{50corr} [nM])						
Dopamina	3140	3260	582	483	124	111
Quinpirolo	4784	4321	454	1362	29	25
Pergolide	32.0	27.5	5.59	5.85	2.41	5.12
Apomorfina	118	135	69.5	24.3	27.2	29.4
7-OH-DPAT	192	180	59.0	4.84	1.11	1.25
BP897	24.2	28.3	27.5	1.02	0.72	0.41
S 32504*	406		22.3	14.6		4.13
Pramipexolo	450		17.1	133		7.80
Ropinirolo	1803		985	56.1		107

* Questi composti sono stati forniti dalla casa farmaceutica Servier.

Il D_{3nr} è anche capace di interagire efficientemente con il frammento D_{2tail}. Varianti troncate sono state rilevate per numerosi recettori accoppiati alle proteine G, ma la loro importanza è stata troppo spesso ignorata poiché considerate un sottoprodotto del recettore wild-type e quindi fisiologicamente irrilevanti.

In contrasto con questo concetto, sta ora emergendo, almeno per alcune di queste varianti troncate, un ruolo nella regolazione del traffico e del segnale recettoriale, nonché la loro importanza nei processi fisiologici e fisiopatologici (39).

Come accennato sopra, il verificarsi dello scambio di domini tra i recettori dopaminergici D₂ e D₃ dovrebbe portare alla formazione di due nuovi siti di legame con caratteristiche equivalenti a quelle dei recettori chimerici frammentati D_{2trunk}/D_{3tail} e D_{3trunk}/D_{2tail}. In teoria, pertanto, in cellule co-trasfettate con i recettori D2 e D3, un singolo composto dovrebbe evidenziare quattro diversi siti di legame, due corrispondenti ai recettori wild-type D₂ e D₃ che non vanno incontro a eterodimerizzazione e due sul recettore eterodimerico D₂/D₃.

Dai dati presentati nella Tabella 1, emerge che nessuno dei composti valutati manifesta una preferenza sufficientemente marcata per i recettori chimerici frammentati in confronto ai recettori wild-type.

Perciò, in cellule co-trasfettate con i recettori dopaminergici D₂ e D₃, sarebbe impossibile distinguere attraverso una analisi multi-sito delle isoterme di legame, le diverse affinità pertinenti ad ogni sito recettoriale.

Tuttavia, se un dato composto modifica la quantità relativa dei monomeri (o omodimeri) dei recettori wild-type in confronto agli eterodimeri, dovrebbe essere possibile eviden-

ziare un cambiamento nella proporzione dei siti di legame ad alta e bassa affinità. Diversi studi dimostrano che gli agonisti modificano la proporzione dei recettori che dimerizzano (11, 40-44).

In una situazione paradigmatica in cui i recettori dopaminergici D_2 e D_3 sono presenti in concentrazioni equimolari e non hanno la capacità di interagire tra loro, un farmaco radiomarcato con un'alta affinità per uno dei due recettori, a saturazione dovrebbe distinguere 50% di siti di legame ad alta affinità e 50% di siti di legame a bassa affinità.

Al contrario, se i due recettori hanno la capacità di interagire, il farmaco radiomarcato riconoscerà una percentuale di recettori ad alta e bassa affinità diversa a seconda del grado di interazione tra i due recettori.

Sulla base del ragionamento esposto sopra, in presenza di un agonista si dovrebbe vedere un numero diverso di recettori ad alta e a bassa affinità se si comparano membrane derivate da cellule co-trasfettate con i recettori D_2 e D_3 (dove i recettori possono interagire), e membrane derivanti dall'unione di cellule trasfettate separatamente con i recettori D_2 e D_3 (dove i recettori non possono interagire).

I nostri risultati dimostrano chiaramente che nelle membrane originate da cellule co-trasfettate con i recettori D_2 e D_3 esiste un pronunciato aumento nella percentuale dei siti ad alta affinità rispetto a quelli a bassa affinità, per tutti gli agonisti testati: il pramipexolo, l'S 32504 e il ropinirolo (35).

Questo suggerisce che questi agonisti inducono la formazione di eterodimeri D_2/D_3 e in ultima analisi possono influire notevolmente sulla funzione dei recettori dopaminergici.

Per poter comprendere il significato funzionale dell'interazione tra i recettori D_2 e D_3 , abbiamo determinato l'efficienza di accoppiamento dell'eterodimero D_2/D_3 in presenza degli agonisti 7-OH-DPAT, S 32504, pramipexolo e ropinirolo.

È da premettere che nessuno degli agonisti è capace di stimolare i recettori D_3 in quanto questo recettore è debolmente accoppiato alle proteine G (34, 35).

I nostri risultati dimostrano chiaramente che, in assenza di qualsiasi alterazione nell'efficacia (effetto massimale), la potenza dei singoli agonisti è risultata marcatamente aumentata in cellule co-trasfettate con i recettori D_2 e D_3 rispetto a quelle trasfettate con il solo recettore D_2 (Tabella 2).

Tabella 2 Influenza degli agonisti dopaminergici sull'attività forskolina-indotta dell'adenilato ciclasi in cellule COS-7 co-trasfettate con i recettori D_2 e D_3 in comparazione a cellule trasfettate con i soli recettori D_2 . I dati sono relativi alle referenze 34 e 35.

Agonisti	D_2		D_2/D_3		rapporto tra le EC_{50}
	EC_{50} (nM)	E_{max} (%)	EC_{50} (nM)	E_{max} (%)	
S 32504	49.5 ± 5.25	38.2 ± 0.73	1.50 ± 0.35*	40.9 ± 2.78	33
Pramipexolo	21.5 ± 6.02	43.3 ± 2.11	1.98 ± 0.56*	52.0 ± 1.59	11
Ropinirolo	75.5 ± 9.61	33.0 ± 2.62	3.89 ± 1.21*	49.4 ± 1.89*	19
Pergolide	7.86 ± 2.51	30.2 ± 1.6	4.31 ± 1.65	40.7 ± 1.38*	2
7OH-DPAT	1.88 ± 0.07	39 ± 2.27	0.064 ± 0.025	36 ± 1.89	29

Una possibile spiegazione di questa aumentata potenza sugli eterodimeri da parte degli agonisti testati, potrebbe essere il reclutamento di nuove proteine G piuttosto che un cambiamento nella sensibilità dell'eterodimero all'agonista.

Tuttavia, questa possibilità è improbabile per il fatto che la tossina della pertosse, che inibisce solo l'attività delle proteine G_i , previene completamente l'inibizione della adenilato ciclasi indotta da agonisti sia in cellule co-trasfettate con i recettori D_2 e D_3 sia

in cellule trasfettate con il solo recettore D_2 .

Questi risultati supportano dunque il concetto che in cellule co-trasfettate con i recettori D_2 e D_3 , gli agonisti stimolerebbero l'eterodimero D_2/D_3 con una potenza più alta rispetto ai recettori in forma monomerica o omodimerica.

Tuttavia non possiamo formalmente escludere la possibilità che una modificazione conformazionale nel complesso D_2/D_3 porti ad un reclutamento più efficiente delle proteine G e quindi ad una maggior capacità dell'eterodimero di funzionare.

Per determinare se i recettori dopaminergici D_2 e D_3 fossero capaci di interagire fisicamente, abbiamo eseguito delle prove di co-immunoprecipitazione.

Per questo motivo abbiamo costruito un recettore D_2 con un frammento proteico antigenico (epitopo FLAG) attaccato alla sua estremità N-terminale e un recettore D_3 con un frammento proteico antigenico (epitopo HA) attaccato alla sua estremità N-terminale. I recettori FLAG- D_2 e HA- D_3 sono stati co-trasfettati, estratti dalle membrane e immunoprecipitati. Anticorpi anti-HA sono stati usati per immunoprecipitare il recettore HA- D_3 mentre anticorpi anti-FLAG sono stati usati per identificare i recettori FLAG- D_2 nell'immunoprecipitato.

I risultati dimostrano che una banda di circa 55 kDa, corrispondente alla forma lunga del recettore D_2 , è presente nell'immunoprecipitato solo quando i recettori FLAG- D_2 e HA- D_3 sono co-espressi, mentre non vi è co-immunoprecipitazione in assenza del recettore D_3 (34). In maniera analoga alla forma lunga, la forma corta del recettore D_2 , è immunoprecipitata insieme al recettore D_3 (34).

Questi risultati indicano chiaramente che tra i recettori D_2 e D_3 esiste un'interazione fisica che si tramuta in un'interazione funzionalmente rilevante.

Nonostante i nostri dati suggeriscano un meccanismo di domain swapping per la eterodimerizzazione dei recettori D_2 e D_3 , in due recenti studi, Guo et al. (45) e Lee et al. (46), hanno proposto un'ipotesi alternativa per l'interazione tra i recettori dopaminergici. Questi autori hanno proposto che l'interazione reciproca tra il quarto segmento transmembrana di due recettori formi l'interfaccia dell'omodimero dopaminergico D_2 .

Se questa modalità di interazione dovesse avvenire anche tra i recettori dopaminergici D_2 e D_3 , i nostri dati funzionali dovrebbero essere re-interpretati. In questo caso i dati funzionali potrebbero essere spiegati assumendo che, nell'eterodimero il recettore D_3 funziona da sito di riconoscimento ad alta affinità per gli agonisti, e una volta stimolato trasmette la sua attivazione in modo allosterico al recettore D_2 .

In questo modo, gli eterodimeri D_2/D_3 potrebbero combinare l'alta affinità dei recettori D_3 per gli agonisti con il forte accoppiamento dei recettori D_2 alle proteine G.

La formazione degli eterodimeri recettoriali D_2/D_3 in vivo, è evidentemente dipendente dalla co-espressione dei recettori dopaminergici D_2 e D_3 negli stessi neuroni.

Inoltre, la sola co-espressione non è di per se sufficiente perché avvenga un'interazione, in quanto i recettori per interagire debbono anche trovarsi nello stesso compartimento cellulare.

È da notare che i recettori D_2 e D_3 sono stati ambedue co-localizzati come autorecettori sia nei neuroni dopaminergici subcorticali che frontocorticali (22-25).

Essi sono stati inoltre co-localizzati a livello postsinaptico nei gangli della base e nel nucleus accumbens (20-22).

Sebbene, l'mRNA del recettore D_3 nei roditori sia in realtà espresso a bassa concentrazione, la sua densità nei primati è marcatamente più alta (22-24, 36, 47-50).

In effetti, nei primati, è stato stimato che la densità dei recettori D_3 è solamente 3-5 volte più bassa rispetto a quella dei recettori D_2 , aumentando così la probabilità della loro co-espressione (48, 49, 51).

Nell'uomo, sia nei malati di schizofrenia che nei soggetti che abusano di cocaina è stato rilevato un marcato aumento nei livelli dei recettori D_3 nel sistema mesolimbico (21, 22, 52, 53).

Inoltre nei modelli sperimentali di malattia di Parkinson è stato osservato un'aumento di

recettori D_3 a livello striatale dopo terapia prolungata con L-DOPA (48, 50, 54, 55).

Queste osservazioni suggeriscono che in vari distretti cerebrali si possano formare eterodimeri recettoriali dopaminergici D_2/D_3 e che questi eterodimeri possano avere un ruolo sia nella patogenesi di alcune malattie neuropsichiatriche sia come bersaglio di alcuni farmaci dopaminergici usati in terapia

Nonostante queste argomentazioni, rimane ancora da provare definitivamente l'esistenza degli eterodimeri D_2/D_3 in vivo e la loro rilevanza a livello del sistema nervoso centrale.

BIBLIOGRAFIA

1. Sokoloff, P.; Schwartz, J.-C.
Trends Pharmacol. Sci. 1995, 16, 270-275.
2. Dal Toso, R.; Sommer, B.; Ewert, M.; Herb, A.; Pritchett, D.B.; Bach, A.; Shivers, B.D.; Seeburg, P.H.
EMBO J. 1989, 13, 4025-4034.
3. Giros, B.; Sokoloff, P.; Martres, M.P.; Riou, J.F.; Emorine, L.J.; Schwartz, J.-C.
Nature 1989, 342, 923-926.
4. Monsma, F.J.; McVittie, L.D.; Gerfen, C.R.; Mahan, L.C.; Sibley, D.R.
Nature 1989, 342, 926-929.
5. Fishburn, C.S.; Belleli, D.; David, C.; Carmon, S.; Fuchs, S. J.
Biol. Chem. 1993, 268, 5872-5878.
6. Bouvier, M.
Nature Neurosci. 2001, 2, 274-286.
7. Ng, G.Y.K.; O'Dowd, B.F.; Lee, S.P.; Chung, H.T.; Brann, M.R.; Seeman, P.; George, S.R.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 1996, 227, 200-204.
8. George, S.R.; Lee, S.P.; Varghese, G.; Zeman, P.R.; Seeman, P.; Ng, G.Y.K.; O'Dowd, B.F.
J. Biol. Chem. 1998, 273, 30244-30248.
9. Nimchinsky, E.A.; Hof, P.R.; Janssen, W.G.M.; Morrison, J.H.; Schmauss, C.
J. Biol. Chem. 1997, 272, 29229-29237.
10. Zawarinsky, P.; Tallerico, T.; Seeman, V.; Lee, S.P.; O'Dowd, B.F.; George, S.R.
FEBS Letter 1998, 441, 383-386.
11. Rocheville, M.; Lange, D.C.; Kumar, U.; Patel, S.C.; Patel, R.C.; Patel, Y.C.
Science 2000, 288, 154-157.
12. Gines, S.; Hillion, J.; Torvinen, M.; Le Crom, S.; Casado, V.; Canela, E.I.; Rondin, S.; Lew, J.Y.; Watson, S.; Zoli, M.; Agnati, L.F.; Vernier, P.; Lluís, C.; Ferrè, S.; Fuxe, K.; Franco, R.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000, 97, 8606-8611.
13. Hillion, J.; Canals, M.; Torvinen, M.; Casado, V.; Scott, R.; Terasmaa, A.; Hansson, A.; Watson, S.; Olah, M.E.; Mallol, J.; Canela, E.I.; Zoli, M.; Agnati, L.F.; Ibanez, C.F.; Lluís, C.; Franco, R.; Ferrè, S.; Fuxe, K.
J. Biol. Chem. 2002, 277, 18091-18097.
14. George, S.R.; O'Dowd, B.F.; Lee, S.P.
Nature Drug Discovery 2002, 1, 808-820.
15. Gouldson, P.R.; Snell, C.R.; Reynolds, C.A.
J. Med. Chem. 1997, 40, 3871-3886.

16. Gouldson, P.R.; Snell, C.R.; Bywater, R.P.; Higgs, C.; Reynolds, C.A. *Protein Eng.* 1998, 11, 1181-1193.
17. Maggio, R.; Vogel, Z.; Wess, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993, 90, 3103-3107.
18. Maggio, R.; Barbier, P.; Colelli, A.; Salvadori, F.; Demontis, M.-G.; Corsini, G.U. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 291, 251-257.
19. Le Moine, C.; Bloch, B. *Neuroscience* 1996, 73, 131-143.
20. Surmeier, D.J.; Song, W.J.; Yan, Z. *J. Neurosci.* 1996, 16, 6579-6591.
21. Gurevich, E.V.; Joyce, J.N. *Neuropsychopharmacology* 1999, 20, 60-80.
22. Joyce, J.N. *Pharmacol. Ther.* 2001, 90, 231-259.
23. Diaz, L.; Pilon, C.; Le Foll, B.; Gross, C.; Triller, A.; Schwartz, J.C.; Sokoloff, P. *J. Neurosci.* 2000, 20, 8677-8684.
24. Stanwood, G.D.; Artymyshyn, R.P.; King, M.P.; Kung, H.F.; Lucki, I.; McGonigle, P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 295, 1223-1231.
25. Joseph, J.D.; Wang, Y.M.; Miles, P.R.; Budygin, E.A.; Picetti, R.; Gainetdinov, R.R.; Caron, M.G.; Wightman, R.M. *Neuroscience* 2002, 112, 39-49.
26. Monnot, C.; Bihoreau, C.; Conchon, S.; Curnow, K.M.; Corvol, P.; Clauser, E. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 1507-1513.
27. Ridge, K.D.; Lee, S.S.; Abdulaev, N.G. *J Biol Chem* 1996, 271, 7860-7867.
28. Kobilka, B.K.; Kobilka, T.S.; Daniel, K.; Regan, J.W.; Caron, M.G.; Lefkowitz, R.J. *Science* 1988, 240, 1310-1316.
29. Maggio, R.; Vogel, Z.; Wess, J. *FEBS Lett* 1993, 319, 195-200.
30. Schöneberg, T.; Yun, J.; Wenkert, D.; Wess, J. *EMBO J.* 1996, 15, 1283-1291.
31. Gudermann, T.; Schöneberg, T.; Schultz, G. *Annu. Rev. Neurosci* 1997, 20, 399-427.
32. Nielsen, S.M.; Elling, C.E.; Schwartz, T.W. *Eur J Biochem* 1998, 251, 217-226.
33. Scarselli, M.; Armogida, M.; Chiacchio, S.; Demontis, M.-G.; Colzi, A.; Corsini, G.U.; Maggio, R. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 397, 291-298.

34. Scarselli, M.; Novi, F.; Schallmach, E.; Lin, R.; Baragli, A.; Colzi, A.; Griffon, N.; Corsini, G.U.; Sokoloff, P.; Levenson, R.; Vogel, Z.; Maggio, R.
J. Biol. Chem. 2001, 276, 30308-30314.
35. Maggio, R.; Scarselli, M.; Novi, F.; Millan, M.J.; Corsini, G.U.
J. Neurochem. 2003, 87, 631-641.
36. Levant, B.
Pharmacol. Rev. 1997, 49, 231-252.
37. Schmauss, C.; Haroutunian, V.; Davis, K.L.; Davidson, M.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1993, 90, 8942-8946.
38. Scarselli, M.; Novi, F.; Corsini, G.U.; Maggio, R.
Brain Research 2003, 987, 244-247.
39. Kilpatrick, G.J.; Dautzenberg, F.M.; Martin, G.R.; Eglen, R.M.
Trends Pharmacol. Sci. 1999, 20, 294-301.
40. Patel, R.C.; Kumar, U.; Lamb, D.C.; Eid, J.S.; Rocheville, M.; Grant, M.; Rani, A.; Hazlett, T.; Patel, S.C.; Gratton, E.; Patel, Y.C.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002, 99, 3294-3299.
41. Patel, R.C.; Lange, D.C.; Patel, Y.C.
Methods 2002, 27, 340-348.
42. Zhu, C.C.; Cook, L.B.; Hinkle, P.M.
J. Biol. Chem. 2002, 277, 28228-28237.
43. Vila-Coro, A.J.; Mellado, M.; Martin de Ana, A.; Lucas, P.; del Real, G.; Martinez, A.C.; Rodriguez-Frade, J.M.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000, 97, 3388-3393.
44. Hebert, T.E.; Moffett, S.; Morello, J.P.; Loisel, T.P.; Bichet, D.G.; Barret, C.; Bouvier, M. J.
Biol. Chem. 1996, 271, 16384-16392.
45. Guo, W.; Shi, L.; Javitch, J.A.
J. Biol. Chem. 2003, 278, 4385-4388.
46. Lee, S.P.; O'Down, B.F.; Rajaram, R.D.; Nguyen, T.; George, S.R.
Biochemistry 2003, 42, 11023-11031.
47. Meador-Woodruff, J.H.; Damask, S.P.; Wang, J.; Haroutunian, V.; Davis, K.L.; Watson, S.J.
Neuropsychopharmacology 1996, 15, 17-29.
48. Morissette, M.; Goulet, M.; Grondin, R.; Blanchet, P.; Bedard, P.J.; Di Paolo, T.; Lévesque, D.
Eur. J. Neurosci. 1998, 10, 2565-2573.
49. Suzuki, M.; Hurd, Y.L.; Sokoloff, P.; Schwartz, J.C.; Sedvall, G.
Brain Res. 1998, 779, 58-74.
50. Quik, M.; Police, S.; He, L.; Di Monte, D.A.; Langston, J.W.
Neuroscience 2000, 98, 263-273.

51. Hall, D.A.; Strange, P.G. Br. J. Pharmacol. 1997, 121, 731-736.
52. Staley, J.K.; Mash, D.C. J. Neurosci. 1996, 16, 6100-6106.
53. Segal, D.M.; Moraes, C.T.; Mash, D.C. Brain Res. Mol. Brain Res. 1997, 45, 335-9
54. Bordet, R.; Ridray, S.; Carboni, S.; Diaz, J.; Sokoloff, R.; Schwartz, J.C. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1997, 9, 3363-3367.
55. Bordet, R.; Ridray, S.; Schwartz, J.C.; Sokoloff P. Eur. J. Neurosci. 2000, 12, 2117-2123.

AGGIORNAMENTO SULLA GENETICA DELLE FORME MENDELIANE DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Vincenzo Bonifati

*Dept. Clinical Genetics, Erasmus Medical Center, Rotterdam
Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"*

Negli ultimi anni mutazioni in cinque geni (*-synuclein, parkin, DJ-1, PINK1*, e *LRRK2*) sono state chiaramente implicate in forme Mendeliane di malattia di Parkinson, e altri loci cromosomici sono stati mappati. Tali scoperte hanno implicazioni profonde per le comunità sia scientifica che clinica.

In primo luogo, sebbene alcune delle forme Mendeliane di Parkinson siano molto rare (come quelle causate da mutazioni nei geni *-synuclein, DJ-1*, e *PINK1*) esse stanno facilitando molto la dissezione delle vie molecolari che conducono alla morte dei neuroni dopaminergici; queste stesse vie potrebbero essere implicate nella patogenesi delle forme comuni di malattia.

In secondo luogo, la scoperta delle forme Mendeliane mette in crisi la validità del concetto di malattia di Parkinson come entità unitaria, e la attuale definizione di questa malattia, basata su criteri clinico-patologici.

Infine, le mutazioni in due geni sono sufficientemente frequenti da avere rilevanza nella pratica clinica: le mutazioni recessive nel gene *parkin* sono comuni nei pazienti con forme ad esordio precoce sia familiari che sporadiche; inoltre, dati emergenti delineano le mutazioni nel gene *LRRK2* (soprattutto la mutazione Gly2019Ser) come una causa frequente di forme familiari della malattia con trasmissione autosomica dominante ad esordio sia giovanile che tardivo, e persino di alcuni casi sporadici.

E' facile prevedere per il prossimo futuro un aumento della importanza dei test genetici per la malattia di Parkinson, sia sul piano della ricerca che su quello clinico-diagnostico. Comunque, nonostante i recenti progressi nella ricerca, nella maggior parte delle forme familiari e soprattutto nelle forme sporadiche della malattia, le cause restano sconosciute; probabilmente numerosi altri geni restano ancora da scoprire.

Il ruolo dei neurologi nella individuazione e caratterizzazione di nuove, estese famiglie con Parkinson da utilizzare per ulteriori studi di tipo genetico, è quindi molto importante in questa fase della ricerca.

Tabella Catalogo dei geni e loci implicati della malattia di Parkinson

Locus	Posizione	Gene	Trasmissione	Neuropatologia
A				
PARK1	4q21-q23	<i>SNCA</i> (<i>-synuclein</i>)	dominante	LB+
PARK8	12p11-q13	<i>LRKK2</i>	dominante	LB+ +/-
PARK2	6q25-q27	<i>parkin</i>	recessiva	LB-/+
PARK6	1p36-p35	<i>PINK1</i>	recessiva	non nota
PARK7	1p36	<i>DJ-1</i>	recessiva	non nota
B				
PARK3	2p13	non noto	dominante	LB+
PARK9	1p36	non noto	recessiva	non nota
PARK10	1p32	non noto	non chiarita	non nota
PARK11	2q36-q37	non noto	non chiarita	non nota
--	Xq	non noto	non chiarita	non nota
C				
PARK5	4p14	<i>UCHL1</i>	non chiarita	non nota
--	2q22-q23	<i>NR4A2</i> (<i>NURR1</i>)	non chiarita	non nota
--	5q23	<i>SNCAIP</i> (<i>synphilin-1</i>)	non chiarita	non nota

Legenda

A – geni implicati con evidenze conclusive in studi di linkage "genome-wide".

B – ulteriori loci identificati in studi di linkage "genome-wide".

C – geni proposti come associati al Parkinson in studi con approccio di tipo "candidate-gene".

Nota

Il locus PARK4 non è più riportato in questo catalogo in quanto una mutazione nel gene *-synuclein* (triplicazione del gene) è causa della malattia nella famiglia in cui inizialmente era stato mappato il locus PARK4.

BIBLIOGRAFIA

Bonifati V, Oostra BA, Heutink P.
Unraveling the pathogenesis of Parkinson's disease- the contribution of monogenic forms. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 1729-1750. [Review]

Bonifati V, Oostra BA, Heutink P.
Linking DJ-1 to neurodegeneration offers novel insights for understanding the pathogenesis of Parkinson's disease.
J Mol Med 2004; 82: 163-74. [Review]

Bonifati V, Rohe CF, Breedveld G, et al.
(The Italian Parkinson Genetics Network).
Early-onset parkinsonism associated with *PINK1* mutations: Frequency, genotypes, and phenotypes.
Neurology 2005; 65: 87-95.

Di Fonzo A, Rohe CF, Ferreira J, et al.
(The Italian Parkinson Genetics Network).
A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease.
Lancet 2005; 365: 412-5.

Goldwurm S, Di Fonzo A, Simons EJ, et al.
The G6055A (G2019S) mutation in *LRRK2* is frequent in both early- and late-onset Parkinson's disease and originates from a common ancestor.
J Med Genet 2005, in press.

Zimprich A, Biskup S, Leitner P et al.
Mutations in *LRRK2* cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology.
Neuron 2004; 44: 601-607.

CARATTERIZZAZIONE FARMACOLOGICA E FUNZIONALE DEI PARKINSONISMI AD ESORDIO PRECOCE

Paolo Barone, Andrea Varrone*, Carmine Vitale, Marianna Amboni, Vincenzo Bonavita

Centro Parkinson, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Napoli "Federico II"

**Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, CNR, Napoli*

Introduzione

I parkinsonismi familiari ad esordio precoce (< 45 anni) sono frequentemente causati da mutazioni del gene parkin (Kitada et al., 1998).

Delezioni, duplicazioni geniche o mutazioni puntiformi sono state identificate in gruppi familiari di differente origine etnica nonché in casi isolati di parkinsonismo ad esordio precoce (Abbas et al., 1999; Klein et al., 2000; Lucking et al., 2000).

Il gene parkin (PARK2) codifica per una proteina con attività ubiquitino-ligasica coinvolta nel processo di degradazione proteasomica ubiquitino-dipendente (Shimura et al., 2000; Zhang et al., 2000).

Dal punto di vista clinico i pazienti con mutazione del gene parkin presentano un esordio precoce del parkinsonismo, un'ottima risposta alla L-Dopa ed un lento decorso della malattia caratterizzato dalla comparsa precoce di discinesie e fluttuazioni motorie (Yamamura et al., 1973).

Diversi autori hanno cercato di tracciare un profilo clinico distintivo dei pazienti con mutazioni del gene parkin (Bonifati et al., 2001; Lohmann et al., 2003; Tan et al., 2003; Hideo Mori et al., 2003; Naheed L Khan et al., 2003).

L'eterogeneità clinica dei pazienti osservati ed un grado variabile di sovrapposizione del fenotipo clinico con quello osservato nei pazienti affetti da malattia di Parkinson idiopatica, non consente tuttavia di formulare conclusioni univoche.

Numerosi sono altresì gli studi funzionali di neuroimaging condotti nel tentativo di caratterizzare il livello del danno nigro-striatale in tali pazienti.

Gli studi PET con [¹⁸F] fluorodopa hanno evidenziato una disfunzione nigro-striatale bilaterale sia a livello del caudato che del putamen dei pazienti con mutazioni del gene parkin (Khan et al., 2002; Thobois et al., 2003; Scherfler et al., 2004).

Nel presente studio abbiamo valutato le caratteristiche di neuroimaging funzionale mediante SPECT DAT-SCAN ed il profilo di risposta farmacologica all'apomorfina in pazienti affetti da malattia di Parkinson ad esordio precoce (< 45 anni) con e senza mutazioni del gene parkin.

I risultati dello studio funzionale e le risposte farmacologiche sono state poi correlate al genotipo ed al fenotipo clinico dei pazienti.

Pazienti e metodi

L'analisi genetica è stata condotta previa estrazione del DNA dal sangue periferico dei pazienti ed amplificazione mediante PCR in accordo con i protocolli precedentemente pubblicati (Kitada et al., 1998; Abbas et al., 1999).

Lo studio di neuroimaging funzionale si è avvalso della tecnica SPECT utilizzando il trac-

ciante per il trasportatore della dopamina (DAT) [123 I] FP-CIT.

Lo studio farmacologico è stato condotto somministrando, in cieco, dosi crescenti di apomorfina s.c. (cfr. 0, 10, 20, 40, e 60 mcg/Kg di peso corporeo) ad intervalli di 120 min. e valutando la risposta motoria dei pazienti a mezzo dell'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS parte III; [Fahn et al., 1987]) e dell'Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS; Simpson et al., 1976).

La latenza di comparsa e la durata della risposta motoria e delle ipercinesie sono state altresì misurate in tutti i pazienti esaminati.

Risultati e conclusioni

La densità del DAT risultava ridotta nel putamen e nel caudato di tutti i pazienti esaminati. Tuttavia i pazienti con mutazione del gene parkin mostravano una riduzione simmetrica del DAT rispetto ai pazienti senza mutazioni.

Tali dati sono in accordo con il riscontro comune di un esordio simmetrico della sintomatologia clinica (Lucking et al., 2000) e sembra suggerire l'occorrenza in questi pazienti di una disfunzione simmetrica dei circuiti nigro-striatali che si mantiene tale nel corso della malattia.

L'analisi delle curve dose-risposta ha evidenziato nei pazienti con mutazione del gene parkin la comparsa di una risposta motoria massimale a dosaggi inferiori di Apomorfina con un profilo della curva più ripido e spostato verso sinistra rispetto ai pazienti senza mutazioni.

Inoltre la severità clinica delle ipercinesie risultava maggiore nei pazienti con mutazioni, mentre nessuna differenza è emersa relativamente alla latenza e alla durata delle stesse. Sulla base di tali risultati ipotizziamo che le caratteristiche di attività funzionale (DAT-SCAN) ed il profilo farmacologico osservato nei pazienti con mutazione del gene parkin, siano riconducibili a modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche dei circuiti nigro-striatali e ad una compromissione simmetrica dei terminali dopaminergici specifiche di tali pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al.
Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism.
Nature 1998; 392: 605-608
2. Abbas N et al.,
A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible
for autosomal recessive parkinsonism in Europe.
Hum Mol Genet 1999; 8: 567-74
3. Klein C et al.,
Parkin deletions in a family with adult-onset, tremor dominant parkinsonism:
expanding the phenotype.
Ann Neurol 2000; 48:65-71
4. Lucking C et al.,
Association between early-onset Parkinson's disease
and mutations in the parkin gene.
New Engl J Med 2000; 342: 1560-7
5. Shimura H et al.,
Familial Parkinson's disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase.
Nature Genet 2000; 25: 302-5
6. Zhang Y et al.,
Parkin functions as an E2-dependent ubiquitin-protein ligase and promotes
the degradation of the synaptic vesicle-associated protein, CDCrel-1.
Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 13354-9
7. Yamamura Y et al.,
Paralysis agitans of early onset with marked diurnal fluctuation of symptoms.
Neurology 1973; 23: 239-44
8. Bonifati V et al.,
The parkin gene and its phenotype.
Neurol Sci 2000; 22: 51-2
9. Lohmann E et al.,
How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype?
Ann Neurol 2003; 54: 176-85
10. Tan LC et al.,
Marked variation in clinical presentation and age of onset in a family
with heterozygous parkin mutation.
Mov Disord 2003; 18: 758-63
11. Mori H et al.,
Genotype- phenotype correlation: familial Parkinson's disease.
Neuropathology 2003; 23: 90-94

12. Khan NL et al.,
Parkin disease: a phenotypic study of a large case series.
Brain 2003; 126: 1279-92
13. Khan NL et al.,
Progression of nigrostriatal dysfunction in a parkin kindred:
an [18F] dopa PET and clinical study.
Brain 2002; 125: 2248-2256
14. Thobois S et al.,
Young onset Parkinson's disease with and without mutations of parkin gene
mutations: a [18F] dopa PET study.
Arch Neurol 2003; 60: 713-18
15. Scherfler C et al.,
Striatal and cortical pre and post-synaptic dopaminergic dysfunction
in sporadic parkin-linked parkinsonism.
Brain 2004; 127: 1332-1342
16. Fahn et al.,
Unified Parkinson's Disease Rating Scale.
In "Recent advances in Parkinson's disease II"
NY. Macmillan 1987; 153-63
17. Simpson GM et al.,
A rating scale for tardive dyskinesia.
Psychopharmacol 1979; 64:171-79

FARMACOGENETICA DELLA LEVODOPA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Aldo Quattrone

*Clinica Neurologica, Università "Magna Græcia" di Catanzaro
Istituto di Scienze Neurologiche, C.N.R., Piano Lago (Cosenza)*

Abstract

Il rapido sviluppo delle biotecnologie ha permesso, negli ultimi anni, di migliorare le conoscenze relative ai fattori che regolano la risposta individuale ai farmaci.

Nel campo della malattia di Parkinson, la farmacogenetica è una disciplina in rapida evoluzione e, tra i farmaci antiparkinsoniani, la levodopa è il farmaco maggiormente studiato in termini farmacogenetici.

Lo studio di varianti genetiche polimorfiche associate ad alcune variabili cliniche di risposta alla levodopa ha consentito di individuare dei fattori di suscettibilità genetica quali determinanti per la comparsa di alcune complicanze osservate in corso di trattamento a lungo termine con levodopa.

In particolare, lo sviluppo di allucinazioni è stato correlato alla presenza di varianti polimorfiche presenti nei geni per l'apolipoproteina E e per i recettori dopaminergici D2 (DRD2) e D3 (DRD3).

Varianti polimorfiche del gene DRD2 sono state anche associate allo sviluppo di fluttuazioni motorie e di discinesie.

È presumibile ritenere che, in futuro, l'individuazione di soggetti portatori di particolari profili genomici permetta l'impiego di strategie terapeutiche volte a evitare la comparsa degli effetti indesiderati da levodopa.

La modalità di risposta ai farmaci può essere estremamente eterogenea, sia in termini di efficacia che di tossicità.

Vari fattori possono spiegare la diversità individuale nel tipo di risposta e, in questi ultimi anni, molta importanza è stata data a fattori di suscettibilità genetica.

Tali fattori riguardano sia la capacità individuale di metabolizzare i farmaci che la possibilità di determinare la risposta dell'organismo alle varie sostanze, agendo sullo stato dei recettori bersaglio dell'azione farmacologica.

La farmacogenetica è la disciplina che si occupa di tali aspetti e comprende lo studio dei polimorfismi genici in relazione all'azione dei farmaci.

Nella malattia di Parkinson (MP), il campo applicativo della farmacogenetica è ancora limitato, anche perché, fino ad oggi, sono stati prodotti pochi studi, attinenti, essenzialmente, agli effetti farmacologici della levodopa.

Tuttavia, si ritiene che negli anni futuri un notevole impulso verrà dato alle ricerche in tale settore.

Per quanto riguarda lo studio dei fattori genetici in grado di modificare il metabolismo della levodopa, alcuni studi [1-3] hanno investigato un polimorfismo del gene che codifica per la catecol-O-metiltrasferasi (COMT), enzima coinvolto nella degradazione della levodopa: il polimorfismo allelico esaminato (G/A) determina delle varianti enzimatiche a bassa (LL), intermedia (HL) ed elevata (HH) attività.

Tuttavia, la presenza di un determinato genotipo non è stata associata a particolari caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche della levodopa [1], né all'effetto

clinico conseguente alla somministrazione di levodopa associata a tolcapone, un farmaco inibitore delle COMT [2,3].

Questi studi [1-3] hanno quindi escluso che il polimorfismo COMT possa avere un ruolo determinante nell'efficacia clinica della levodopa e del tolcapone.

Particolare interesse riveste lo studio dei fattori genetici associati allo sviluppo di alcuni effetti indesiderati da levodopa.

Tra questi, la comparsa di allucinazioni indotte dalla levodopa in pazienti parkinsoniani non dementi è stata associata alla presenza dell'allele 4 nel gene dell'apolipoproteina E (APOE) e i soggetti portatori di questo allele presentano un rischio aumentato (OR 11.05, CI 3.24-37.67) di sviluppare questa complicanza rispetto ai soggetti non portatori [4]. Inoltre, sempre riguardo allo sviluppo di allucinazioni indotte dalla levodopa, altri studi hanno riportato associazioni significative con alcuni polimorfismi di geni che codificano per recettori dopaminergici (DRD): in particolare, è stata descritta una debole associazione nei soggetti portatori dell'allele 2 di un polimorfismo del gene DRD3 [5] e, relativamente allo sviluppo di allucinazioni insorte tardivamente, con l'allele A del polimorfismo TaqIA del gene DRD2 [6].

Quest'ultimo polimorfismo (TaqIA) è stato inoltre associato con lo sviluppo di fluttuazioni motorie conseguenti al trattamento con levodopa [7].

Tra le complicanze indotte dalla levodopa, le discinesie, soprattutto le discinesie da picco-dose (DPD), rappresentano la complicanza più frequente derivante dalla terapia a lungo termine con il farmaco.

Diversi fattori di rischio (sesso femminile, precoce età d'esordio della MP e durata del trattamento con levodopa) sono stati associati allo sviluppo di DPD.

Tuttavia, è noto che alcuni pazienti non sviluppano DPD, anche dopo molti anni di trattamento, ed è stato postulato che fattori genetici possano contribuire alla suscettibilità individuale di presentare DPD.

Recentemente, è stato dimostrato che un polimorfismo del gene che codifica per il recettore dopaminergico D2 (DRD2) modifica il rischio di sviluppare DPD [8].

Più in particolare, si è visto che un polimorfismo intronico del gene DRD2, uno "short-tandem repeat" (STR) con una ripetizione sequenziale variabile da 13 a 16 volte del dinucleotide CA, è presente più frequentemente nei soggetti non-discinetici con le varianti alleliche 13 o 14, rispetto ai soggetti discinetici.

La differente frequenza allelica del polimorfismo STR tra soggetti con e senza DPD comporta una riduzione del rischio di sviluppare DPD pari al 72% [8].

Non è ancora noto se il polimorfismo STR possa avere degli effetti funzionali sulla proteina recettoriale codificata dal gene DRD2 e come tali modificazioni recettoriali interagiscano con l'azione della levodopa sulle discinesie.

Tuttavia, queste osservazioni suggeriscono che la caratterizzazione polimorfica di specifiche varianti alleliche del gene DRD2 possa servire a individuare soggetti a rischio di sviluppare DPD e a utilizzare, in questi soggetti, strategie terapeutiche volte a evitarne la comparsa.

A parte gli studi di associazione tra varianti polimorfiche ed effetti farmacologici della levodopa, la farmacogenetica applicata alla MP e lo sviluppo di farmaci basati su tecnologie genomiche hanno fortemente contribuito in questi ultimi anni a ricercare nuovi approcci terapeutici nella MP.

La terapia genica, ad esempio, è un'importante realtà sperimentale che si spera possa essere introdotta quanto prima nella pratica clinica del trattamento della MP.

L'impiego di vettori virali che esprimono geni per la codifica di enzimi coinvolti nella produzione di dopamina ha fornito sorprendenti risultati in modelli animali di MP, non solo per quanto riguarda il miglioramento di parametri biochimici, ma soprattutto per il miglioramento di parametri comportamentali legati alla disabilità motoria [9].

Inoltre, la terapia genica associata alla comprensione di alcuni meccanismi patogeni, ritenuti responsabili dell'avvio del processo neurodegenerativo nella MP, ha permesso lo

sviluppo di innovative strategie terapeutiche neuroprotettive.

E' il caso, ad esempio, della recente dimostrazione che il trasferimento mediante vettori virali del gene che codifica per la decarbossilasi dell'acido glutamico (GAD, enzima coinvolto nella sintesi del GABA) è in grado di indurre neuroprotezione nei neuroni dopaminergici nigro-striatali, mediante inibizione dell'attività del nucleo subtalamico che è noto essere alterata nella MP [10].

Sicuramente, negli anni futuri, la farmacogenetica rivestirà un ruolo di primaria importanza nella ricerca sperimentale e clinica sulla MP.

Già adesso, lo studio dell'espressività genica con l'impiego di "microarrays" lascia intravedere scenari fino a pochi anni fa impensabili.

Si ritiene, infatti, che la possibilità di comprendere la sequenza di eventi, innescati dalla somministrazione di un farmaco come la levodopa e geneticamente regolati attraverso la modulazione di segnali di traduzione, possa permettere in futuro lo sviluppo di nuovi farmaci basati sul riconoscimento di tali eventi post-trascrizionali.

Tuttavia, lo sviluppo di nuove tecnologie, sempre più sofisticate, richiederà una maggiore integrazione delle conoscenze tra clinici, neuroscienziati, genetisti e bioingegneri.

Solo un approccio integrato e multidisciplinare, infatti, consentirà la comprensione di quei meccanismi sottesi alla variabilità individuale nella risposta ai farmaci antiparkinsoniani e, in particolare, alla levodopa.

BIBLIOGRAFIA

1. Lee MS, Lyoo CH, Ulmanen I et al (2001)
Genotypes of catechol-O-methyltransferase and response to levodopa treatment in patients with Parkinson's disease.
Neurosci Lett 298:131-134.
2. Chong DJ, Suchowersky O, Szumlanski C et al (2000)
The relationship between COMT genotype and the clinical effectiveness of tolcapone, a COMT inhibitor, in patients with Parkinson's disease.
Clin Neuropharmacol 23:143-148.
3. Lee MS, Kim HS, Cho EK et al (2002)
COMT genotype and effectiveness of entacapone in patients with fluctuating Parkinson' disease. *Neurology* 58:564-567.
4. de la Fuente-Fernandez R, Nunez MA, Lopez E (1999)
The apolipoprotein E epsilon 4 allele increases the risk of drug-induced hallucinations in Parkinson's disease.
Clin Neuropharmacol 22:226-230.
5. Goetz CG, Burke PF, Leurgans S et al (2001)
Genetic variation analysis in Parkinson disease patients with and without hallucinations: case-control study.
Arch Neurol 58:209-213.
6. Makoff AJ, Graham JM, Arranz MJ et al (2000)
Association study of dopamine receptor gene polymorphisms with drug-induced hallucinations in patients with idiopathic Parkinson's disease.
Pharmacogenetics 10:43-48.
7. Wang J, Liu ZL, Chen B (2001)
Association study of dopamine D2, D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD.
Neurology 56:1757-1759.
8. Oliveri RL, Annesi G, Zappia M et al (1999)
Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced dyskinesias in PD.
Neurology 53:1425-1430.
9. Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K et al (2002)
Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesizing enzymes.
Hum Gene Ther 13:345-354.
10. Luo J, Kaplitt M, Fitzsimons et al (2002)
Subthalamic GAD gene therapy in a Parkinson's disease rat model.
Science 298:425-429.

EVOLUZIONE DELLA MALATTIA DI PARKINSON E TRATTAMENTO DELLA FASE AVANZATA

Leonardo Lopiano, Maurizio Zibetti

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

L'approccio al paziente affetto da malattia di Parkinson (MP) in fase avanzata è complesso poiché, dopo un periodo variabile di alcuni anni, la risposta terapeutica alla levodopa è compromessa dalla comparsa di complicanze motorie (wearing off, fenomeni on-off, discinesie) e dall'assenza di efficacia sulle complicanze non motorie (psichiche, cognitive, autonome e sensitive) [Lang, 2004].

Il fenomeno del wearing-off consiste nella progressiva riduzione della durata dell'effetto della singola dose di levodopa; un primo passo consiste nell'ottimizzare la somministrazione della levodopa in relazione alla sintomatologia del paziente, con il frazionamento e la ridistribuzione delle dosi nel corso della giornata.

Talora, può essere utile l'impiego di formulazioni di levodopa a rilascio modificato, aumentando la dose complessiva di circa un terzo in considerazione della ridotta biodisponibilità.

Più complessa è la terapia dei fenomeni on-off.

L'aggiunta alla levodopa dei dopaminoagonisti (DA) prolunga la durata dei periodi on, riduce la gravità dei periodi off e talora consente una riduzione del dosaggio di levodopa. Nel complesso, i differenti DA (pergolide, pramipexolo, ropinirolo, e cabergolina) mostrano un'efficacia simile, anche se non esistono studi comparativi appropriati [Bonuccelli, 2003].

I DA possono provocare effetti collaterali dose correlati come nausea e sedazione, ma anche attacchi di sonno, stato confusionale, allucinazioni e psicosi.

Inoltre i DA ergot-derivati sono stati associati a fibrosi pleuropolmonare e più recentemente anche a fibrosi valvolare cardiaca [Bhatt, 1991; Horvath, 2004].

L'apomorfina per via sottocutanea può essere utilizzata come singolo bolo in pazienti con fluttuazioni motorie marcate e distonie dolorose invalidanti della fase off, oppure in infusione sottocutanea continua, in pazienti con gravi complicanze motorie, nei quali riduce la gravità delle discinesie ed incrementa il tempo totale della fase on [Manson, 2002].

L'entacapone è un inibitore selettivo e reversibile delle COMT, ad azione periferica, il quale aumenta l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica nel tempo della levodopa, prolungandone l'emivita senza tuttavia modificare la massima concentrazione plasmatica.

Nei pazienti con fluttuazioni motorie aumenta il tempo in fase on e consente una riduzione della dose di levodopa [Brooks, 2003].

La selegilina è un inibitore selettivo irreversibile delle MAO-B, che determina un modesto aumento della fase on nei pazienti con fluttuazioni motorie.

La rasagilina, è un altro farmaco della stessa classe, privo però di metaboliti anfetaminici, attualmente in fase di sviluppo [Stern, 2003].

Una nuova alternativa nel trattamento dei pazienti in fase avanzata con fluttuazioni motorie consiste nell'infusione intraduodenale di levodopa.

La somministrazione intraduodenale avviene con una pompa infusione portatile tramite una gastrostomia percutanea.

La formulazione in gel di carbossimetilcellulosa in sospensione acquosa, contiene alte concentrazioni di levodopa (20 mg/mL) associata a carbidopa (5 mg/mL), tali da consentire l'infusione di un volume ridotto.

Uno studio su 24 pazienti ha dimostrato un aumento del tempo di fase on, senza incremento di discinesie, con un conseguente miglioramento della qualità della vita [Nyholm, 2005].

Il tremore refrattario alla levodopa costituisce un problema di difficile trattamento farmacologico.

Risultano talora efficaci alte dosi di pramipexolo o ropinirolo, ed anche la clozapina in alcuni pazienti, ma è sovente necessario ricorrere al trattamento neurochirurgico.

Le distonie della fase off possono essere migliorate dall'aggiunta di dopaminoagonisti, inibitori delle COMT, anticolinergici, benserazide o gabapentin.

Per il controllo delle discinesie è spesso impiegata l'amantadina, antagonista dei recettori NMDA; anche la clozapina può ridurre le discinesie [Durif, 2004].

Nei pazienti affetti da MP avanzata compaiono anche sintomi non motori che non sono modificati dalla terapia con la levodopa, e sono conseguenza della degenerazione di sistemi non dopaminergici.

I disturbi disautonomici quali alterazioni della funzione vescicale, stipsi, gastroparesi ed ipotensione ortostatica, sono molto frequenti nella fase avanzata della MP.

La disfunzione vescicale più comune è l'iperreflessia del detrusore, ma sovente si osservano quadri urodinamici misti con dissinergia detrusore-sfintere ed areflessia detrusoriale.

Con la progressione della malattia si osserva un aumento del residuo postmizionale.

La pollachiuria può essere alleviata da anticolinergici periferici quali la propantelina, oxibutina, tolterodina, trospium e darifanacina.

I sintomi ostruttivi per contro, rispondono poco alla terapia farmacologica e talora si rende necessaria la cateterizzazione intermittente per evitare un'uropatia ostruttiva.

Il trattamento dell'ipotensione ortostatica può essere di notevole complessità.

La levodopa ed i DA generalmente aggravano l'ipotensione, per cui a volte è necessario ridurre la terapia anche a costo di un peggioramento motorio.

Alcuni farmaci come gli ipnoinducanti, gli antidepressivi e la selegilina, possono aggravare l'ipotensione.

Il trattamento prevede inizialmente misure non farmacologiche e se necessario si ricorre successivamente alla terapia con fludrocortisone e midodrina.

In presenza di disturbi cognitivi e comportamentali, è opportuno considerare attentamente gli effetti collaterali indotti dalla terapia farmacologica.

Ipersessualità, allucinazioni visive, ideazione paranoide ed inversione del ritmo sonno-veglia possono essere segni precoci di tossicità dopaminergica, per cui si rende necessaria la riduzione del dosaggio dei farmaci dopaminergici.

La scelta degli antipsicotici è limitata nei pazienti affetti da MP ai neurolettici atipici; il più efficace sembra essere la clozapina, che non mostra effetti extrapiramidali, talora migliora il tremore ed è ben tollerata [Parkinson Study group, 1999].

Il rischio di agranulocitosi rende necessari frequenti controlli ematochimici.

La quetiapina rappresenta una valida alternativa, è generalmente efficace e ben tollerata a lungo termine, anche se può peggiorare lievemente i sintomi parkinsoniani in una discreta percentuale di pazienti [Fernandez, 2003].

L'olanzapina, per contro, è associata ad un peggioramento motorio nei pazienti affetti da MP [Goetz, 2000].

Terapia chirurgica

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) rappresenta attualmente una valida opzione terapeutica per il trattamento della MP in fase avanzata [Walter, 2004].

La corretta selezione dei pazienti è fondamentale per il buon esito clinico della terapia

chirurgica; la risposta dei sintomi parkinsoniani alla terapia dopaminergica è predittiva dell'efficacia del trattamento chirurgico [Welter, 2002], per cui l'indicazione alla DBS si pone per pazienti responsivi alla levodopa, affetti da complicanze motorie con la possibile eccezione delle forme tremorigene non responsive al trattamento farmacologico. [Deuschl, 2002].

Nei criteri di selezione è da considerare la durata di malattia per consentire di differenziare la MP idiopatica dalle sindromi parkinsoniane atipiche che non traggono beneficio dalla terapia chirurgica.

Il limite di età è posto generalmente ai 70 anni, anche se i pazienti più giovani evidenziano miglioramenti più significativi con il trattamento chirurgico [Welter, 2002].

Una atrofia cerebrale marcata, una vasculopatia cerebrale ischemica, così come turbe della sfera cognitivo-psichica, quali demenza, grave depressione o psicosi, rappresentano i principali criteri di esclusione.

La DBS del nucleo subtalamico (NST) e del globo pallido interno (GPI) migliorano entrambe i sintomi cardinali della MP (tremore, rigidità e bradicinesia).

La DBS del NST è generalmente preferita ed è praticata più comunemente, sebbene i trial clinici randomizzati che dimostrino la superiorità di un target rispetto all'altro siano limitati.

Uno studio recente [Anderson, 2005], ha valutato 20 pazienti randomizzati al trattamento (10 NST e 10 GPI) valutati in cieco ad un anno.

Il punteggio motorio UPDRS migliora in entrambi i gruppi (rispettivamente del 39% per il GPI e del 48% per il NST); la bradicinesia migliora maggiormente con la stimolazione del NST, e la dose di levodopa viene ridotta del 38% nel gruppo NST rispetto al 3% del gruppo GPI. Le discinesie risultano ridotte in entrambi i gruppi: 89% per il GPI e 62% per il NST, mentre le complicanze cognitive e comportamentali sono state osservate solo con la stimolazione del NST.

Gli autori concludono che la stimolazione di entrambi i nuclei è efficace, ed è prematuro escludere il GPI come target della DBS nelle forme avanzate di MP.

Un precedente studio non randomizzato [DBS for Parkinson's Disease, 2001], ha dimostrato un miglioramento maggiore nei pazienti sottoposti a stimolazione bilaterale del NST (49%) rispetto alla stimolazione del GPI (37%).

La maggior parte degli studi di stimolazione del NST evidenzia un consistente miglioramento con valori che oscillano tra il 45% ed il 70% [Volkman, 2001; Kleiner-Fisman, 2003].

Il follow-up più a lungo termine, condotto su 49 pazienti sottoposti a DBS del NST e seguiti per 5 anni, dimostra che l'efficacia del trattamento si mantiene nel tempo, con un miglioramento del 54% a 5 anni [Krack, 2003].

La stimolazione risulta efficace sulla maggior parte dei sintomi motori della fase off, eccetto l'eloquio e l'acinesia.

Gli effetti della stimolazione del NST sulle funzioni psichiche, cognitive e comportamentali sono oggetto di attenta analisi.

Sono descritti peggioramenti delle funzioni cognitive dopo DBS del NST, in pazienti in età avanzata [Saint-Cyr, 2000] ed in soggetti con una compromissione cognitiva preesistente all'intervento, mentre pazienti non anziani con profilo cognitivo nella norma non evidenziano modificazioni significative.

BIBLIOGRAFIA

- Anderson V, Burchiel KJ, Hogarth P et al.
Pallidal vs Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease.
Arch Neurol. 2005;62:554-560.
- Bhatt MH, Keenan SP, Fleetham JA, Calne DB.
Pleuropulmonary disease associated with dopamine agonist therapy.
Ann Neurol 1991;30:613- 616.
- Bonuccelli U.
Comparing dopamine agonists in Parkinson's disease.
Curr Opin Neurol 2003;16(Suppl. 1):S13-S19.
- Brooks DJ, Sagar H, UK-Irish Entacapone Study Group.
Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients
with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind,
six month study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(8):1071-9.
- Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group.
Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna
of the globus pallidus in Parkinson's disease.
N Engl J Med. 2001 Sep 27;345(13):956-63.
- Deuschl G, Bain P.
Deep brain stimulation for tremor: patient selection and evaluation.
Mov Disord 2002; 17(suppl 3): S102-11.
- Durif F, Debilly B, Galitzky M, et al.
Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind,
placebo-controlled study.
Neurology 2004;62:381-388.
- Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH.
Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients.
Mov Disord 2003;18(5):510-4.
- Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ.
Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function
in hallucinating PD patients.
Neurology 2000;26:789-94.
- Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, et al.
Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative
dopamine agonists.
Mov Disord 2004;19:656-662.

Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE.
Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus
in patients with advanced Parkinson disease.
J Neurosurg 2003; 99: 489-95.

Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al.
Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus
in advanced Parkinson's disease.
N Engl J Med 2003; 349: 1925-34.

Lang AE, Obeso JA.
Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system
is not enough.
Lancet Neurol 2004;3:309 -316.

Manson AJ et al.
Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory complications
of Parkinson's Disease: long-term follow-up of 64 patients.
Mov Disord 2002; 17(6): 1235-41.

Nyholm D, Nilsson Remahal AIM, Dizdar N, et al.
Duodenal levodopa infusion monotherapy versus oral polypharmacy
in advanced Parkinson's Disease.
Neurology 2005; 64:216-223.

Parkinson Study Group.
Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease.
N Engl J Med 1999;340(10):757-63.

Parkinson Study Group, Stern M. A controlled trial of rasagiline
in Parkinson's disease patients with levodopa-related motor fluctuations (PRESTO Study).
Ann Neurol 2003;54(7):S27.

Saint-Cyr JA, Trepanier LL.
Neuropsychologic assessment of patients for movement disorder surgery.
Mov Disord 2000; 15: 771-83.

Volkman J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V.
Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD.
Neurology 2001;56: 548-51.

Walter BL, Vitek JL.
Surgical treatment of Parkinson's disease.
Lancet Neurol 2004;3:719-728.

Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al.
Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease.
Brain 2002; 125: 575-83.

PARADOSSI DELLA DBS-STN NEI PAZIENTI PARKINSONIANI: BENEFICI MOTORI A SPESE DI ALTERAZIONI MOTIVAZIONALI?

Alessandro Stefani^{1,2}, **Salvatore Galati**¹, **Paolo Mazzone**³, **Antonella Peppe**²,
Paolo Stanzione¹

¹ Clinica Neurologica, Policlinico Tor Vergata, Roma

² IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma

³ Unità di Neurochirurgia Funzionale Stereotassica, Ospedale CTO, Roma

La stimolazione profonda (DBS) del sottotalamo (STN) di pazienti Parkinsoniani ha superato la fase sperimentale e si è ormai confermata come una credibile terapia di supporto per le fasi più avanzate della malattia.

Oltre un decennio d'esperienza ha consentito, in virtù dell'affinamento dell'approccio neurochirurgico stereotassico [1], di migliorare i protocolli di selezione dei pazienti e di estendere le nostre conoscenze sulla fisiopatogenesi dei disturbi del movimento [2].

L'efficacia della DBS-STN è ormai indiscutibile, se si considerano soprattutto i *core* sintomi motori [3].

Peraltro, la necessità di alleviare anche segni assiali (il *freezing* su tutti), notoriamente meno sensibili alla DBS tradizionale, ha incoraggiato lo studio di nuovi possibili target (alternativi o simultanei a STN) [1].

Inoltre, la stima dei benefici motori della DBS-STN non dovrebbe farci dimenticare potenziali rischi sia sul versante cognitivo che comportamentale.

Come segnalato da una recentissima analisi multicentrica a 4 anni dall'intervento, gli effetti avversi dell'impianto DBS-STN standard includono possibile declino cognitivo, difficoltà nell'eloquio, turbe della postura e depressione [4].

Benché non invalidino il risultato complessivo, tali osservazioni sollevano alcune problematiche, ad esempio il riesame del target pallidale troppo preventivamente accantonato.

In termini squisitamente cognitivi, in ogni caso, sono descritti possibili danni per singoli, specifici parametri delle funzioni esecutive frontali e della fluenza verbale.

Va altresì detto che tali deficit rimangono modesti, ristretti ad una minoranza di pazienti, e correlati con l'età relativamente avanzata (> 69 anni) [5, 6].

Dai medesimi contributi emergeva il possibile affiorare di sintomatologia d'incerta definizione - perché condizionata sia dalla sfera affettiva che attentivo-cognitiva - quali l'apatia e l'abulia.

La scuola francese, comunque, ha ribadito che la stimolazione di STN a lungo termine è in grado di produrre effetti benefici su tutti gli aspetti della "quality of life" (QoL) [7].

Su questa falsariga, registriamo anche i lavori del gruppo di Torino, che ha studiato la vita sessuale (o il senso di gratificazione correlato) nei post-operati; ebbene, sembra che un minimo miglioramento sia percepito dai pazienti maschi, senza alcuna correlazione con alterazioni delle scale depressione od ansia [8].

La QoL migliora chiaramente anche nello studio del gruppo di Seattle [9], ma ciò dipenderebbe dall'influenza della DBS sulla sfera affettiva, suggerendo un legame tra eutimia e score motori.

Questi lavori sembrerebbero chiudere il cerchio, giudicando la DBS-STN efficace anche su parametri non-motori che peraltro condizionano fortemente le prestazioni cliniche e la QoL del soggetto.

Sappiamo però bene come sia difficile fondare una valutazione oggettiva su parametri soggettivi con così elevata variazione interindividuale né possiamo disconoscere altre

osservazioni che, nel confermare come la modulazione di STN interferisca con circuiti e funzioni limbico-associative, mettono in evidenza potenziali rischi.

L'occorrenza d'inediti e gravi impulsi al suicidio, ad esempio, o tratti psicotico/ipomaniacali sono stati ampiamente descritti benché giudicati occasionali [7] o compatibili con pregressa storia di ciclotimia [10].

Si aggiunga, peraltro, anche il singolare disturbo segnalato da Vitek [11], un drammatico ed immotivato pianto ("pseudobulbare") in coincidenza con l'attivazione della DBS-STN (monopolare da qualsiasi contatto); e non sfuggirà al ricordo quell'angosciosa depressione acuta, direttamente attivata da un elettrodo posto al confine tra STN e VTA, descritta da Agid sin dalla fine degli anni novanta [12].

Un contributo recente [13], pur se condotto in aperto e fondato sull'auto-valutazione, fotografa la situazione così: miglioramento significativo degli items motori, mentre parametri non-motori, quali la sensazione del *well-being*, la socievolezza, le capacità di comunicazione ed interazione positiva con l'ambiente segnavano il passo.

A conferma di una dissociazione probabile tra sintomi motori e non-motori dopo impianto bilaterale in STN.

Si ha ragione di ritenere che la diatriba non sia risolta.

Anzi, l'affacciarsi sulla scena di numerosi gruppi che, pur condividendo le medesime ambizioni, utilizzano protocolli differenti sta creando un panorama non omogeneo di dati, con la conseguenza che non risulta agevole il monitoraggio sia di effetti avversi in acuto che di effetti cronici sul versante affettivo o comportamentale.

Pur in assenza di una letteratura vasta sul tema, è abbastanza diffusa, specie tra i *parkinsonologi* d'estrazione anglosassone, l'impressione clinica che la stimolazione profonda di STN, alla lunga, provochi un modesto, ma tangibile, grado di maggiore apatia, anedonia, e/o rallentamento ideomotorio.

Un contributo importante e necessario viene dagli studi sperimentali.

Vogliamo citare, ad esempio, le alterazioni del comportamento nei ratti normali dopo iniezione del GABA-antagonista bicucullina in STN e nell'adiacente zona incerta: smascheramento di movimenti abnormi controlaterali associati ad aumento di rabbia e stereotipie masticatorie [14].

Più intrigante è l'osservazione di DeLong nel primate "parkinsonizzato" con MPTP [15]: l'iniezione del GABA-agonista muscimolo (ergo una sorta d'inattivazione farmacologica) in aree troppo estese (ben oltre quelle motorie dorsolaterali in STN), provocava, anziché correggere l'acinesia, effetti motori inattesi e disturbi del comportamento.

Consapevoli che le suddette alterazioni della trasmissione sinaptica non sono direttamente traslabili ai meccanismi indotti dalla stimolazione elettrica (che probabilmente induce campi elettrici a distanza e/o alterazioni di ritmi oscillatori endogeni condivisi da più nuclei), riteniamo però che questi dati confermino che STN è un crocevia complesso di sottosistemi ancora in parte misconosciuti.

Gli studi della Baunez [16] hanno suggerito aspetti impensati e stimolanti quando si considera il peculiare destino farmacologico dei pazienti operati in STN (spesso, assunzione di L-DOPA mediamente ridotta del 20-40%).

Tali indagini, condotte dopo lisi eccitotossica dello STN nel ratto, miravano a distinguere il "rewarding" per così dire "naturale" (fame, motivazioni fisiologiche) dal comportamento pressoché compulsivo per il consumo di cocaina.

L'originalità del contributo risiede soprattutto nel fatto che micro-lesioni chirurgiche di STN provocano una forte modificazione, ma dicotomica, del reward con aumento della scelta entusiasta di cibo ed invece riduzione della dipendenza.

Ciò conferma che alcuni comportamenti legati alla gratificazione in senso lato coinvolgono STN e le vie STN-fugali, e non sono esclusivi né per la regione tegmentale né per il nucleo accumbens; ed implica che la distruzione (anche la DBS ?) nel target STN modifichi il substrato biologico della farmaco-dipendenza.

In conclusione, questo breve excursus, pur confermando la sostanziale affidabilità, in mani esperte, della DBS-STN, ambiva a sottolineare alcuni punti cardine aperti al dibattito:

- 1) Estese lesioni di STN (e forse anche la DBS di ampi territori) possono avere riflessi importanti sul comportamento, a cominciare dal reward, ergo condizionando il bisogno della stessa terapia dopaminergica (dose complessiva, modalità di assunzione, etc.). Ne consegue che lesioni sempre più mirate, minime e/o selettive per sottogruppi di fibre potrebbero diventare un target ottimale nel prossimo futuro.
D'altronde, lesioni estese o a-specifiche potrebbero rivelarsi utili per pazienti affetti da grave tossico-dipendenza [16].
- 2) STN partecipa ai processi motivazionali e anche squisitamente attentivi, anzi rappresenta una delle stazioni chiave per mediare l'attenzione e la preparazione al movimento con le informazioni gratificanti e per distinguere tra gratificazione naturale vs. rinforzo patologico.
Per tali funzioni, è centrale il cross-talk con i nuclei accumbens/striato e la modulazione orbito-prefrontale sullo stesso STN.
Tali circuiti sono tutti fortemente modulati dalle catecolamine endogene.
Ad oggi, è ancora scarsamente noto se ed in che misura la DBS altera il tono dopaminergico residuo e soprattutto il tipo di rilascio (tonico/fasico) della stessa nelle vie nigrostriatale e mesolimbica.
Ciò può suggerire un nuovo fronte di indagini biochimico-cliniche.
- 3) La selezione dei pazienti che affrontano la DBS in STN deve essere la più scrupolosa possibile, per minimizzare i rischi – ancorché rari- di turbe del comportamento.
E' opportuno che competenze psichiatriche e neuro-psicologiche siano parte integrante del team neurologico/neurochirurgico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Mazzone et al.
14th Meeting of the WSSFN, June 14-17, Rome, Monduzzi 2005.
- 2 Stefani et al.
Ann Neurol 2005; 57: 448-452.
- 3 Kleiner-Fisman G et al.
J Neurosurg 2003; 99: 489-95.
- 4 Rodriguez-Oroz MC et al.
Brain 2005, *in press*.
- 5 Saint-Cyr JA et al.
Brain 2000; 123: 2091-108.
- 6 Funkiewiez A. et al.
J Neurol Neurosurg Psych 2004; 75: 834-9.
- 7 Lagrange E. et al.
Neurology 2002; 59: 1976-8.
- 8 Castelli L et al.
J Neurol Neurosurg Psych 2004; 75: 1260-4.
- 9 Troster AI et al.
Stereotact Funct Neurosurg 2003; 80: 43-7.
- 10 Herzog J et al.
Mov Disord 2003; 18: 1382-4.
- 11 Okun MS et al.
J Neurol Neurosurg Psych 2004; 75: 921-3.
- 12 Bejjani BP et al.
N Engl J Med 1999; 340: 1476-80.
- 13 Drapier S et al.
J Neurol 2005; 252: 583-8.
- 14 Perier C et al.
J Neurosci 2002; 22: 8711-9.
- 15 Baron MS et al.
J Neurosci 2002; 22: 592-9.
- 16 Baunez C et al.
Nat Neurosci 2005; 8: 484-9.

ALTERAZIONI COMPORTAMENTALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON: PROCEDURA CHIRURGICA, STIMOLAZIONE, MALATTIA ?

Leonardo Lopiano, Lorys Castelli

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Gli studi sugli effetti comportamentali della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (SCP del NST) nella malattia di Parkinson (MP) sono relativamente poco numerosi e disomogenei.

La maggior parte degli effetti comportamentali riportati in seguito a SCP del NST sono di tipo transitorio e comprendono un' ampia varietà di sintomi che va da episodi depressivi e stati apatici a stati ipomaniacali e maniacali [Piacesky, 2004; Krack, 2003; Funkiewiez, 2004; Burn, 2004].

Sono inoltre riportati episodi aggressivi e psicotici [Piacesky, 2004; Burn, 2004]; anche in questo caso si tratta di fenomeni prevalentemente transitori e riscontrabili nell'immediato periodo post-operatorio.

Per quanto concerne gli effetti comportamentali a lungo termine legati alla procedura, il dato comportamentale maggiormente indagato e riportato nei vari studi consiste in un globale miglioramento, seppur modesto, del tono dell'umore.

Tuttavia, nella stesse casistiche sono spesso segnalati pazienti che manifestano un peggioramento clinicamente significativo della depressione, con percentuali generalmente non superiori al 20%, comprese tra il 6% ed il 30% [Burn, 2004].

Frequentemente si tratta di pazienti che manifestavano una grave depressione nel periodo pre-operatorio.

Va inoltre evidenziato come la depressione post-operatoria non sia ascrivibile alla mancanza di efficacia motoria della SCP del NST; infatti, i pazienti che presentano una sintomatologia depressiva post-operatoria ottengono frequentemente un miglioramento motorio paragonabile a quello dei pazienti non depressi [Berney, 2002].

Inoltre, il miglioramento del tono dell'umore sembra essere maggiormente evidente nei mesi immediatamente successivi all'intervento.

Un recente studio ha messo in luce come la sintomatologia depressiva a tre anni dall'intervento tenda a ritornare ai livelli pre-operatori [Funkiewiez, 2004].

E' stato anche descritto un caso di episodio depressivo acuto ascrivibile direttamente alla stimolazione [Benjani, 1999].

Recentemente è stato ipotizzato che i pazienti parkinsoniani sottoposti a SCP del NST siano a maggior di rischio di suicidio rispetto ai pazienti non operati [Burkhard, 2004].

Gli autori dello studio hanno indicato come fattori di rischio una grave depressione pre-operatoria ed il precedente ricorso a interventi chirurgici di SCP.

Tali dati evidenziano pertanto la necessità di una accurata selezione dei pazienti idonei all'intervento.

Allo stato attuale pochi studi hanno indagato l'effetto della SCP del NST sulla sintomatologia ansiosa [Houeto, 2002; Daniele, 2003].

Mentre lo studio di Daniele et al. ha messo in evidenza un significativo miglioramento dell'ansia, nello studio di Houeto et al. sono stati riportati numerosi casi di disturbo d'ansia generalizzato nel periodo post-operatorio.

Tuttavia, come notato dagli stessi autori, la quasi totalità dei pazienti aveva già presentato problematiche simili nel periodo pre-operatorio.

La SCP sembra inoltre avere un effetto positivo nel trattamento dei sintomi ossessivo-

compulsivi e nel disturbo ossessivo-compulsivo vero e proprio(DOC).

Mallet e collaboratori hanno descritto due pazienti con malattia di Parkinson e DOC trattati con SCP del NST [Mallet, 2002].

Entrambi i pazienti hanno evidenziato un significativo miglioramento dopo l'intervento chirurgico. Si è ipotizzato che tale effetto sui sintomi OC possa derivare dall'attivazione di fibre serotonergiche connesse al sistema limbico.

Recentemente è stato anche ipotizzato che la SCP del NST possa in alcuni casi aggravare l'apatia, disturbo frequentemente associato alla MP.

I dati disponibili sono tuttavia scarsi e un recente studio ha altresì evidenziato un miglioramento dell'apatia correlato alla stimolazione [Cezcesky, 2005].

La fisiopatologia dell'apatia in seguito a SCP del NST non è ancora chiara ma potrebbe riflettere modificazioni funzionali a livello del giro cingolato anteriore e della corteccia frontale mediale [Stefurak, 2003].

L'ipomania e la mania, associata o meno a sintomi psicotici, sono stati spesso riportati in seguito a SCP del NST.

Episodi di natura ipomaniacale sono stati solitamente osservati nel periodo immediatamente successivo all'intervento chirurgico, in percentuali variabili tra il 4% e il 10%, a seconda delle diverse casistiche [Houeto, 2002; Herzog, 2003; Romito, 2002; Funkieviez, 2004]. Kulisevsky et al. [2002] hanno osservato un disturbo maniaco in 3 pazienti su 15 (20%); gli autori hanno ipotizzato che il comportamento maniaco potesse derivare da una stimolazione caudale rispetto al nucleo NST.

Era infatti possibile risolvere il disturbo attraverso la variazione dei parametri di stimolazione.

Per quanto riguarda l'ipomania, disturbo nella maggior parte dei casi transitorio e osservabile nell'immediato post-operatorio, si è ipotizzata, quale causa, una interazione tra la terapia dopaminergica e la stimolazione [Burn,2004].

L'ipersessualità può manifestarsi in seguito a SCP del NST come disturbo isolato o associato a mania.

I casi attualmente riportati in letteratura variano dal 2% al 13% [Romito, 2002; Kleiner-Fisman, 2003].

Attualmente non esistono dati certi sugli eventuali fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi comportamentali dopo l'intervento di SCP del NST.

Inoltre, valutare l'impatto di tale procedura chirurgica significa prendere in considerazione, oltre alla stimolazione e alle variabili chirurgiche in senso stretto, anche una serie di fattori non facilmente dissociabili l'uno dall'altro, quali, riduzione post-operatoria della terapia dopaminergica, tratti di personalità del paziente, aspettative del paziente relative all'intervento, modificazioni nelle dinamiche di coppia e familiari, perdita del "ruolo di malato".

Inoltre, gli studi che si propongono di valutare gli effetti a lungo termine della SCP del NST dovrebbero prevedere un adeguato gruppo di controllo al fine di quantificare eventuali disturbi comportamentali ascrivibili all'intervento o alla progressione della malattia (pegioramento di depressione e apatia).

BIBLIOGRAFIA

Piacesky SD, Jefferson JW.

Psychiatric complications of deep brain stimulation for Parkinson's disease.
J Clin Psychiatry 2004;65:845-849.

Krack P., Batir A., Van Blercom N, et al.

Five years follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus
in advanced Parkinson's disease.
N Engl J Med 2003;349:1925-34.

Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al.

Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function,
mood, and behaviour in Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg psychiatry 2004, 75: 834-839.

Burn DJ, Tröster AI.

Neuropsychiatric complications of medical and surgical therapies
for Parkinson's disease.
J Geriatr Psychiatry Neurol 2004;17:172-180.

Berney A, Vingerhoets F, Perrin Lic Phil A, et al.

Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease.
Neurology 2002;59:1427-29.

Bejjani BP, Damier P, Arnulf L, et al.

Transient acute depression induced by high-frequency deep brain stimulation.
New England Journal of Medicine 1999;340:1476-80.

Burkhard P.R., Vingerhoets FJC, Berney A, et al.

Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorder.
Neurology 2004;63:2170-2172.

Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, et al.

Behavioral disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation.
J Neurol Neurosurg and Psychiatry 2002;72:701-707.

Daniele A, Albanese A, Contarino MF, et al.

Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus
in patients with Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg psychiatry 2003, 74: 175-182.

Mallet L, Mesnage V, Houeto JL.

Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation.
Lancet 2002;360:1302-1304.

Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, et al.

Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy
in Parkinson's disease?
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:775-779.

Stefurak T, Mikulis D, Meyberg H, et al.

Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: a functional MRI case study.

Mov Disord 2003;18:1508-16.

Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al.

Two year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease.

Mov Disord 2003; 18:1332-1337.

Romito L MA, Scerrati, M, Contarino, MF, et al.

Long-term follow up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease.

Neurology 2002;58:1546-1550.

Kulisevsky J, Bethier ML, Gironell A, et al.

Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease.

Neurology 2002; 59:1421- 24.

Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, et al.

Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson's disease.

J neurosurgery 2003;99:489-495.

L'ATTIVAZIONE IMMUNITARIA LEGATA AD UNO STIMOLO PRO-INFIAMMATORIO PERIFERICO INDUCE NEUROPROTEZIONE NIGRO-STRIATALE IN UN MODELLO ANIMALE DI MALATTIA DI PARKINSON

M. T. Armentero¹, **G. Levandis**¹, **G. Nappi**^{1,2}, **F. Blandini**¹

¹Laboratorio di Neurochimica Funzionale,
IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

²Dipartimento di Neurologia ed Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza"

Dati recenti indicano come una risposta di tipo auto-immunitario, diretta contro antigeni espressi in aree cerebrali danneggiate, sia in grado di attivare meccanismi neuroprotettivi mediati, verosimilmente, dal rilascio locale di sostanze neurotrofiche.

In condizioni normali, tale risposta non è di entità sufficiente per contrastare l'evoluzione di un processo neurodegenerativo come, ad esempio, quello della malattia di Parkinson.

Questo meccanismo potrebbe, tuttavia, essere facilitato da sostanze in grado di amplificare la risposta del sistema immunitario allo stimolo antigenico, come ad esempio gli "adiuvanti", componenti essenziali dei vaccini dotati di attività pro-infiammatoria che conferiscono all'antigene una maggiore capacità di stimolare nell'ospite risposte immuni di tipo protettivo.

Partendo da questo presupposto, abbiamo voluto studiare gli effetti del pre-trattamento con un agente dotato di tali caratteristiche sullo sviluppo della lesione nigrostriatale conseguente all'infusione intra-striatale di 6-idrossidopamina (6-OHDA).

Per tale scopo sono stati utilizzati ratti Sprague-Dawley, i quali hanno ricevuto un'iniezione sottocutanea di *adiuvante completo di Freund* (CFA) - un potente adiuvante immunologico noto sin dagli anni '30, costituito da un'emulsione di acqua e olio minerale contenente batteri della tubercolosi inattivati - o soluzione fisiologica (controlli).

Dieci giorni dopo, tutti gli animali sono stati sottoposti all'infusione stereotassica di 6-OHDA (20 microg/3 microL) nel corpo striato destro.

Quattro settimane più tardi, gli animali sono stati testati con apomorfina sistemica, per valutare la presenza del tipico comportamento rotatorio associato alla lesione nigro-striatale; alla sesta settimana post-intervento, gli animali sono stati sacrificati.

I cervelli sono stati sezionati, in modo da ottenere sezioni coronali contenenti corpo striato e sostanza nera; le sezioni sono state quindi sottoposte a colorazioni immunocitochimiche per l'enzima tirosina idrossilasi (*TH*; marcatore dei neuroni dopaminergici) e per due marcatori di attivazione gliale: la proteina gliale fibrillare (*GFAP*; marcatore astrocitario) e l'antigene *CD11b* (recettore della frazione CR3 del complemento; marcatore di attivazione microgliale).

I risultati dimostrano che gli animali pre-trattati con CFA hanno una marcata riduzione della lesione nigrale indotta da 6-OHDA, che risulta ridotta di circa il 60% rispetto a quella riscontrata negli animali non trattati; a ciò si associa la scomparsa della risposta rotatoria alla somministrazione di apomorfina.

I dati relativi all'attivazione gliale evidenziano, inoltre, un aumento marcato di immuno-reattività per la GFAP - negli animali trattati con CFA - associato ad una riduzione di immuno-reattività per CD11b nel tratto nigro-striatale.

In conclusione, i nostri dati supportano l'ipotesi secondo cui un'amplificazione della reattività immunitaria potrebbe limitare gli effetti lesivi di agenti dotati di tossicità selettiva per il sistema nigro-striatale, indicando una possibile strada alternativa per lo sviluppo di nuove terapie neuroprotettive per la malattia di Parkinson.

RECLUTAMENTO DI AREE PREFRONTALI ED OCCIPITO-PARIETALI CON RIDOTTA ATTIVITA' IN SEDE PARIETALE SINISTRA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON DURANTE L'ESECUZIONE DI UN COMPITO GO/NOGO: STUDIO FMRI EVENTO-CORRELATO

F. Baglio¹, **V. Blasi**², **M. Bozzali**³, **S. Rapuzzi**¹, **E. Farina**¹, **M. Alberoni**¹, **F. Mantovani**¹, **E. Calabrese**¹, **M. Rabuffetti**¹, **M. Ferrarin**¹, **G. Scotti**², **A. Falini**², **R. Nemni**¹

¹ Fondazione Don Gnocchi, Unità Neuroriabilitativa, Università di Milano;

² Unità Neuroradiologia, C.E.R.M.A.C. Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

³ Welcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, University College of London, UK

Obiettivi

Nelle fasi iniziali della Malattia di Parkinson (PD) è di frequente riscontro la presenza di una lieve compromissione settoriale delle funzioni cognitive.

I deficit coinvolgono le funzioni frontali con rallentamento della produzione verbale, disturbi dell'attenzione e delle abilità visuospatiali.

In particolare, i deficit visuospatiali sono stati correlati con la gravità del deficit motorio.

Scopo del presente studio è di valutare le funzioni cognitive e determinare il correlato neuronale della performance in un compito Go/NoGo di attenzione visiva ed inibizione motoria in un gruppo di pazienti affetti da PD.

Metodi

Sono stati reclutati 12 pazienti affetti da PD (età media 65a, 10 M) in stadio iniziale di malattia (mediana 1.5 scala di Hoehn e Yahr modificata; stadiazione UPDRS III mediana 17.5), e 9 controlli sani (età media 67,7a, 4 M).

I soggetti reclutati sono stati sottoposti ad una batteria di test comprendente il MMSE, prove per linguaggio, memoria a breve e a lungo termine, abilità prassiche e visuospatiali, funzioni esecutive ed ad un'analisi del movimento per valutare la possibilità di rilevare alterazioni motorie non evidenziate clinicamente.

Lo studio fMRI è stato eseguito con un paradigma evento-correlato durante l'esecuzione di un compito Go/NoGo con stimoli visivi ed analizzati con SPM2.

Risultati

La performance neuropsicologica dei pazienti è risultata nei limiti della norma, tuttavia, il confronto tra i pazienti e controlli ha evidenziato prestazioni significativamente diverse nel VOSP (abilità visuospatiali), Dual task (funzioni esecutive) e rievocazione immediata dell'Incisa (memoria visiva breve termine).

La performance dei due gruppi al compito Go/NoGo è risultata paragonabile sia per percentuale di risposte corrette (PD 97% vs controlli 98%, n.s.) che per tempi di latenza (PD 540 (\pm 135) msec vs controlli 512 (\pm 95) msec, n.s.).

Una ANOVA per confrontare l'attività neuronale nei due gruppi durante il compito Go/NoGo ha evidenziato che i controlli attivavano maggiormente l'area sensitivo-motoria ed il lobulo parietale superiore di sinistra mentre i pazienti con PD attivavano maggiormente il cingolo anteriore destro, i giri frontale medio e inferiore bilateralmente e le aree visive extrastriate bilaterali.

Una regressione lineare dei dati fMRI con la performance al dual task ha evidenziato una correlazione positiva con il lobulo parietale superiore di sinistra (BA 7-40).

Dai nostri dati emerge che i pazienti con PD in stadio iniziale presentano rispetto ai controlli una lieve riduzione delle abilità cognitive settoriali che coinvolge le funzioni esecutive e le abilità visuospatiali.

Nel compito Go/NoGo, i pazienti con PD, pur ottenendo prestazioni paragonabili ai controlli, hanno un minore reclutamento di aree cerebrali importanti per il movimento e per l'attenzione visiva, ed un maggiore coinvolgimento di aree frontali e visive extrastriate come verosimile compenso delle ridotte risorse cognitive e neuronali.

I DERIVATI ANFETAMINICI DETERMINANO UN AUMENTO SELETTIVO DI α -SINUCLEINA NEI NEURONI DELLA PARS COMPACTA DELLA SUBSTANTIA NIGRA

A. Bandettini di Poggio^{1,2}, **C.L. Busceti**³, **P. Lenzi**¹, **F. Biagioni**³,
G. Natale¹, **S. Ruggieri**^{3,4}, **F. Fornai**^{1,3}

¹ *Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa*

² *Dipartimento di Scienze dell'Uomo e dell'Ambiente, Università di Pisa*

³ *Laboratorio di Neurobiologia dei Disturbi del Movimento, IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)*

⁴ *Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"*

Recenti ricerche cliniche hanno dimostrato il coinvolgimento della proteina presinaptica α -sinucleina in un gruppo di disturbi neurodegenerativi che sono noti come sinucleinopatie.

Sebbene la funzione dell' α -sinucleina nella fisiologia della cellula sia tutt'ora sconosciuta, è ormai un dato certo che sia un'alterazione genetica che una eccessiva espressione della forma nativa produca una degenerazione dei neuroni dopaminergici nigrali determinando l'insorgenza di disturbi del movimento come dimostrato appunto nel caso delle forme ereditarie della Malattia di Parkinson.

In questo studio abbiamo indagato l'effetto di due derivati anfetaminici largamente utilizzati come sostanze d'abuso, la metanfetamina e la metilediosianfetamina MDMA (ecstasy) sull'espressione di α -sinucleina.

In particolare abbiamo dimostrato l'effetto di metanfetamina alla dose di 5mg/KgX3 e di MDMA alla dose di 5 mg/KgX4.

Tali dosi producono una lesione della via dopaminergica nigrostriatale nel topo, che si accompagna a formazione di inclusioni neuronali.

In queste condizioni, oltre a determinarsi un'alterazione strutturale dell' α -sinucleina che inibisce il sistema ubiquitina-proteasoma abbiamo dimostrato un'aumento della sintesi di α -sinucleina normalmente conformata.

Tale incremento avviene selettivamente nei neuroni dopaminergici della pars compacta della substantia nigra.

I risultati di questo studio dimostrano che la denervazione a livello nigrostriatale dei terminali dopaminergici e la formazione di inclusioni intracellulari nei neuroni della nigra prodotte dai derivati anfetaminici sono strettamente correlate all'aumentata espressione di α -sinucleina a livello dei neuroni dopaminergici della substantia nigra.

Questo risultato conferma i dati clinici che dimostrano come un aumento quantitativo dell' α -sinucleina (normalmente conformata) sia di per se un fattore in grado di danneggiare i neuroni dopaminergici e mettono in luce un ulteriore legame tra il danno neuronale indotto da sostanze anfetamino-simili e la Malattia di Parkinson.

MALATTIA DI PARKINSON E GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO

M. Baratti¹, M. Avanzi², F. Bonfà²

¹ U.O. Neurologia, Modulo Malattia di Parkinson e Disordini del Movimento, Ospedale di Carpi, AUSL Modena

² Servizio di Alcolologia e Medicina delle Dipendenze, Cortemaggiore, AUSL Piacenza

Secondo una recente Review sull'argomento (Schrag, 2004) più del 60% dei pazienti affetti da malattia di Parkinson (PD) presentano uno o più sintomi psichiatrici: questi, come l'ansia o la depressione, possono precedere, anche di anni, la comparsa dei sintomi motori.

E' soprattutto nel corso della malattia, e nelle fasi più avanzate della stessa, che le complicanze non motorie, specie i disturbi emozionali e comportamentali, possono notevolmente peggiorare la qualità della vita dei pazienti e dei loro familiari.

Ci riferiamo, oltre alla depressione ed all'ansia, agli attacchi di panico, ai disturbi cognitivi e visuo-spaziali, ma anche alle allucinazioni, psicosi e, più raramente, ai disturbi di tipo comportamentale quali ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, bulimia, shopping compulsivo.

Il gioco d'azzardo patologico (GAP) è stato inserito nel 1980 nel DSM III dall'APA (American Psychiatric Association) ed ha assunto, da allora, la dignità di malattia.

E' dal 2000, in seguito all'individuazione da parte di Giovannoni della "Hedonistic Homeostatic Dysregulation", (sindrome psichiatrica che può colpire i pazienti con PD e che annovera, fra i sintomi, anche il GAP), che è aumentato l'interesse verso tale disturbo nei pazienti parkinsoniani.

Sono stati identificati e pubblicati, fino al 2004, 34 casi di pazienti affetti da GAP nella malattia di Parkinson.

Presentiamo i dati di un nostro studio di prevalenza del GAP nella malattia di Parkinson.

Abbiamo studiato, per un periodo di due mesi, tutti i pazienti che si sono presentati, consecutivamente, per una visita, presso il nostro Centro per la malattia di Parkinson.

Sono stati considerati solo i pazienti con PD, secondi i criteri dell'UKBB ed in terapia stabile da almeno 6 mesi.

Sono stati applicati i criteri per la diagnosi di GAP (secondo il DSM IV, 10 items), e somministrate le scale di valutazione neurologica (UPDRS III e IV), della depressione (Beck Depression Inventory) e del GAP (SOAKS: South Oaks Gambling Screen); i pazienti sono stati confrontati con un uguale numero di soggetti sani, di pari età.

Nella malattia di Parkinson il GAP è più frequente: sono stati identificati 6 pazienti affetti da GAP su 98 parkinsoniani inclusi.

Sono discussi sia gli aspetti neurologici (stadio e durata del PD, terapia in atto) che gli aspetti psichiatrici (caratteristiche del GAP) e, fin da ora, si possono trarre brevi conclusioni.

1. Il nostro dato di prevalenza sembra degno di essere evidenziato, per una maggior "sensibilizzazione" del Clinico sul disturbo.
2. E' una ulteriore conferma dell'importanza dell'approccio multidisciplinare alla malattia di Parkinson.

Un corretto management del paziente parkinsoniano è dato dal riuscire a combinare, in modo bilanciato, le misure farmacologiche adeguate ai sintomi motori, lo stato dell'umore e gli effetti collaterali dei farmaci: alla ricerca del "migliore dei mondi possibili".

LA INIBIZIONE TRANSITORIA O PERMANENTE DELLA SINTESI DI NORADRENALINA PEGGIORA LA TOSSICITA' NIGROSTRIATALE IN VARI MODELLI DI MALATTIA DI PARKINSON

F. Biagioni¹, **M. Ferrucci**², **C. L. Busceti**¹, **F. S. Giorgi**², **G. Battaglia**¹,
F. Nicoletti^{1,3}, **S. Ruggieri**^{1,4}, **F. Fornai**^{1,2}

¹IRCCS INM Neuromed, Pozzilli (IS)

²Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

³Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia, Università di Roma "La Sapienza"

⁴Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

La lesione dei neuroni noradrenergici del Locus Coeruleus rappresenta una componente fondamentale della Malattia di Parkinson come documentato sia dai lavori originali degli anni '60 di Hornykiewicz che dai dati di neuropatologia a partire dagli studi di Tretiakoff fino a recentissime pubblicazioni.

In particolare, la valutazione neuropatologia eseguita in maniera retrospettiva ha recentemente evidenziato che nella Malattia di Parkinson la compromissione dei neuroni del Locus Coeruleus è paragonabile a quella dei neuroni dopaminergici della Sostanza Nera.

Il significato di questa alterazione non è stato ancora definito chiaramente dal punto di vista clinico, sebbene la lesione del sistema noradrenergico produca in diversi modelli sperimentali un peggioramento dell'effetto tossico di varie sostanze sui neuroni dopaminergici nigrali.

Per tale motivo il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che il Locus Coeruleus svolge un ruolo fondamentale nella progressione del Parkinsonismo.

Nel presente studio abbiamo valutato se, indipendentemente dall'integrità delle fibre noradrenergiche, la perdita transitoria o la carenza genetica di noradrenalina fosse in grado di potenziare il parkinsonismo indotto da due diverse tossine.

Abbiamo pertanto utilizzato topi C57 Black/6N (Charles River) che hanno ricevuto la un trattamento con inibitori dell'enzima che sintetizza la noradrenalina (DA beta-idrossilasi).

Tali animali sono stati trattati successivamente con due neurotossine: MPTP e metanfetamina per osservare se la lesione venisse potenziata dalla precedente deplezione di noradrenalina.

A tale scopo per provocare una perdita transitoria abbiamo utilizzato acido fusarico o disulfiram che bloccano la sintesi di noradrenalina oppure un ceppo di topi knock out per l'enzima DA beta idrossilasi.

La perdita transitoria di noradrenalina determinava un aumento della tossicità indotta da metanfetamina sui terminali dopaminergici striatali.

In modo simile veniva potenziata la lesione dei terminali indotta da MPTP; inoltre, nel caso della tossicità da MPTP si verificava un aumento del danno in corrispondenza delle cellule DA della sostanza nera.

La somministrazione di metanfetamina ad animali knock out per l'enzima DA beta idrossilasi provocava un effetto potenziante sulla lesione dei terminali nigro-striatali.

La somministrazione di farmaci in grado di ripristinare la carenza transitoria di noradrenalina (treo-DOPS ed eritro-DOPS) occludeva il potenziamento confermando la dipendenza dell'effetto dalla deplezione di noradrenalina endogena.

Questi dati confermano un ruolo chiave del sistema noradrenergico nella suscettibilità al danno nigrostriatale.

Inoltre, consentono di attribuire questo effetto specificamente alla perdita del neurotrasmettitore contenuto nei terminali noradrenergici escludendo quindi meccanismi secondari (effetto buffer, ruolo di co-trasmettitori) nell'azione protettiva del sistema noradrenergico nei confronti della via dopaminergica nigrostriatale.

Questi dati, uniti alla letteratura recente, sottolineano l'importanza funzionale ed il ruolo specifico del sistema noradrenergico nella Malattia di Parkinson.

BLINK SPONTANEO E MOVIMENTI SACCADICI NEL SOGGETTO SANO E NEI SOGGETTI PARKINSONIANI: STUDIO NEUROFISIOLOGICO

S. Brotini, R. Budai, G. Valiante, G. L. Gigli

Dipartimento di Neuroscienze, S.O.C. Neurologia-Neurofisiopatologia, Ospedale Civile "S.Maria della Misericordia", Udine

Obiettivo

Recenti dati della letteratura hanno localizzato la regione frontale mesiale come l'area preposta al controllo corticale del blinking (Sohn et al., 2004) ed hanno evidenziato che le anomalie delle saccadi riflesse sembrano dovute alla compromissione della memoria procedurale (Bekkering et al., 2001).

Inoltre nella Malattia di Parkinson la frequenza del blink spontaneo è ridotta, ma aumenta con l'aumentare della stimolazione dopaminergica.

Scopo di questo studio è stato quello di contribuire all'identificazione delle caratteristiche del blinking e dei movimenti oculari in soggetti sani e in pazienti parkinsoniani durante specifiche performances.

Metodi

Sono stati studiati 8 soggetti sani e 8 soggetti affetti da Malattia di Parkinson con stadio H&Y = I-III e di età compresa tra i 50 e i 73 anni.

Sono stati acquisiti i dati relativi all'EEG (F3-C3; C3-O1; F4-C4; C4-O2; Cz-Oz) ed EOG con la tecnica della videopoligrafia sincronizzata continua durante varie performance, della durata ciascuna di 5 minuti, per la durata complessiva di 60 minuti.

L'ordine delle performance preposte era il seguente: silenzio libero, movimenti oculari di lateralità orizzontale e verticale, conversazione libera, lettura mentale, lettura ad alta voce, lettura sul piano orizzontale, lettura sul piano verticale.

Sono state confrontate frequenza, ampiezza ed intervallo interpicco dei blink nelle varie performance e sono stati analizzati i movimenti saccadici generati durante la performance di lettura.

Risultati

Nella lettura orizzontale mentale il blink rate non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi; viceversa si è verificato un aumento del blink rate nei parkinsoniani passando alla lettura orizzontale ad alta voce, mentre si è verificata una lieve riduzione nei soggetti normali.

In entrambi i gruppi di soggetti, durante la lettura sul piano orizzontale, l'ampiezza dei blink è aumentata significativamente passando dalla performance mentale a quella ad alta voce.

Inoltre, nei soggetti parkinsoniani l'ampiezza media dei blink è risultata essere significativamente maggiore in entrambe le modalità di lettura.

In entrambi i gruppi, durante la conversazione libera, ampiezza e frequenza del blink sono risultati maggiori rispetto alla lettura mentale.

I movimenti saccadici sono sempre ben visibili e mediamente ampi nei soggetti normali, mentre nei parkinsoniani non sempre possono essere individuati.

Conclusioni

Le caratteristiche del blink spontaneo variano a seconda del compito esecutivo e, a parità di compito esecutivo, presentano caratteristiche proprie di ciascun gruppo di soggetti.

La produzione di linguaggio modifica frequenza ed ampiezza nei soggetti esaminati presupponendo un meccanismo di disregolazione tra produzione di linguaggio ed ammiccamento spontaneo nella MPI.

Possiamo ipotizzare un effetto modulatore del processo attentivo sull'ammiccamento spontaneo e sulla produzione di linguaggio?

LESIONI BILATERALI DEL GLOBO PALLIDO CON DISTURBO COMPORTAMENTALE, PREVALENTE DEFICIT MNESICO E DELLE FUNZIONI ESECUTIVE: CASO CLINICO

S. Brotini, A. Piani, P. Dolso, G. L. Gigli

Dipartimento di Neuroscienze, S.O.C. Neurologia-Neurofisiopatologia, Ospedale Civile "S. Maria della Misericordia", Udine

Caso clinico

Una paziente di 41 anni di età, con storia clinica di occasionale assunzione di cocaina ed ecstasy, giunse in Clinica Psichiatrica per un quadro clinico caratterizzato da stato confusionale acuto, agitazione psicomotoria ed amnesia.

L'esame neurologico a distanza di un mese evidenziò lieve ipomimia facciale e severo deficit mnemonico; non ipertonìa plastica, non tremore, non bradicinesia; lieve disorientamento temporale.

La valutazione farmacologica mediante test alla levodopa mostrò una risposta inibitoria motoria positiva.

Indagini strumentali

TCC e l'EEG negativi; la RMN cerebrale mostrò vaste lesioni bilaterali del globo pallido e multiple bilaterali alterazioni di probabile natura ischemica nel lobo frontale; la SPECT cerebrale con DAT-SCAN ha evidenziato una denervazione dopaminergica putaminale bilaterale.

La valutazione neuropsicologica iniziale evidenziò un prevalente severo deficit mnemonico e delle funzioni esecutive con note depressive.

La paziente acconsentì per un trattamento antidepressivo per soli sei mesi.

Un controllo clinico a distanza di tre anni ha evidenziato un quadro clinico stazionario, che a tutto ora non consente di porre diagnosi di parkinsonismo.

Discussione

Pazienti affetti da lesioni bilaterali dei nuclei della base, specie del globo pallido, possono risultare apatici e distaccati, in assenza di disturbi motori o acinesia.

Tale inerzia comportamentale è caratterizzata da una marcata riduzione dell'attività spontanea ("perdita dell'autoattivazione psichica").

Il ruolo svolto dai nuclei della base nel controllo del comportamento e dell'affettività risulta ancora poco conosciuto.

L'osservazione qui riferita potrebbe rappresentare uno dei rari casi di "perdita dell'autoattivazione psichica".

EFFETTI DELLA rTMS DELL'AREA SUPPLEMENTARE MOTORIA (SMA) SULLE DISCINESIE DA L-DOPA, IN PAZIENTI PARKINSONIANI

L. Brusa², **G. Koch**^{1,3}, **V. Versace**¹, **P. Stanzione**^{1,3}, **C. Iani**², **D. Centonze**^{1,3}

¹ *Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Roma "Tor Vergata"*

² *UOC Neurologia, Ospedale S Eugenio, Roma*

³ *Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma*

La L-dopa rappresenta ancora oggi il farmaco di elezione nel trattamento della malattia di Parkinson avanzata; tuttavia spesso le discinesie intervengono a complicare il beneficio ottenuto con il farmaco.

Non sono ancora chiariti i meccanismi neurologici e la circuitistica alla base delle discinesie indotte da L-dopa (LID), tuttavia aree corticali motorie e premotorie sembrano essere implicate nella loro patogenesi.

Scopo del nostro studio è stato investigare gli effetti indotti sulle discinesie di un gruppo di 10 pazienti parkinsoniani, dalla modulazione dell'eccitabilità dell'area supplementare motoria (SMA), attraverso l'impiego della stimolazione magnetica transcranica sulla SMA.

Dieci pazienti parkinsoniani avanzati, in condizione di Off, sono stati sottoposti alla somministrazione di una dose standard di L-dopa, seguita da un protocollo di rTMS "sham" il primo giorno (Sessione 1) e quindi da un protocollo di rTMS inibitoria (bassa frequenza), 1Hz sulla SMA il secondo giorno (Sessione 2), allo scopo di valutare gli effetti acuti di questa procedura sulle discinesie indotte da L-dopa.

Lo stesso disegno è stato poi ripetuto dopo cinque giorni consecutivi di rTMS a bassa frequenza sempre sulla SMA, per valutare la presenza di eventuali effetti duraturi della procedura sulle discinesie (Sessione 3).

I nostri risultati mostrano che la rTMS ad 1 Hz riduce in modo significativo le discinesie da L-dopa, con un effetto che persiste circa 15 minuti dopo la fine della stimolazione; la rTMS ripetitiva non prolunga la durata dell'effetto ottenuto con la singola sessione di rTMS.

Questi risultati suggeriscono che le discinesie da L-dopa possano essere influenzate dalla modulazione della eccitabilità della SMA sebbene al momento una applicazione clinica non può essere ipotizzata, in considerazione della breve durata dell'effetto ottenuto con la rTMS sia singola che ripetitiva.

CUES VISIVI E REALTA' VIRTUALE: STUDIO IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

D. Bulla¹, **G. Albani**¹, **M. Rabuffetti**², **M. Ferrarin**², **A. Mauro**^{1,3}

¹ Dipartimento di Neurologia, Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo (Verbania)

² Centro di Bioingegneria, Fondazione Don C. Gnocchi ONLUS IRCCS, Milano

³ Università di Torino

Introduzione

La necessità di stimoli esterni (external cues) nella Malattia di Parkinson (MP) è conseguente alla perdita di automatismi (stimoli interni) nel corso dell'avanzare della malattia. Dal punto di vista fisiopatologico la disconnessione tra gangli della base ed Area Supplementare Motoria (sistema di pre-programmazione del movimento) attiva un circuito di compenso rappresentato dalle aree sensitive parieto-temporo-occipitali (sistema facilitatorio). Studi fisiologici e di neuroimaging sulla facilitazione della performance motoria riportano che, mentre i cues acustici attivano connessioni reticolo-spinali, parietotemporo-talamiche e circuiti cerebellari, quelli visivi attiverebbero circuiti parieto-occipitali. Parte di questo sistema (aree parietali posteriori ed occipitali) probabilmente si attivano durante l'immersione in ambienti virtuali (studi neurofunzionali).

Questo sistema parieto-temporo-occipitale probabilmente coinvolge vie non dopaminergiche, tale che non è tuttora del tutto prevedibile il grado di risposta allo stimolo esterno in funzione dello stadio di malattia. Per questo motivo, non si può prevedere il livello di beneficio nella performance motoria di un cue esterno, in relazione ai diversi stadi della malattia o alle differenti forme di parkinsonismo. Inoltre non ci è ancora chiaro quale è l'effetto della realtà virtuale sulle prestazioni motorie dei parkinsoniani, ed in particolare non sappiamo se l'immersione in ambienti virtuali possa coinvolgere circuiti dopaminergici.

Materiali e Metodi

Lo scopo di questo studio è quello di 1) valutare in pazienti con MP l'effetto di cues esterni sulla performance motoria, che potrebbero attivare selettivamente un sistema dopaminergico, e 2) valutare se l'immersione in un ambiente di Realtà Virtuale sia in grado di attivare un sottosistema dopaminergico. Abbiamo studiato il "motor benefit" generato attraverso una stimolazione ottica dei campi visivi periferici (attivazione dei circuiti dopaminergici retinici) su 10 soggetti di controllo e 15 pazienti con MP, mediante un dispositivo di "gait-enabling" portatile (occhiali a stimolazione ottica) che fornisce flussi ottici continui di diverso tipo. Successivamente abbiamo studiato la performance motoria in Realtà Virtuale in un sottogruppo di 4 pazienti affetti da MP (2 dei quali definiti "responders" al flusso ottico, e 2 "non-responders")

Risultati

L'uso di cues visivi con i pazienti affetti da MP ha permesso di ottenere tre tipologie di risposta motoria: "responders", "not-responders" e "risposta incerta". I pazienti "responders" hanno ottenuto migliori performance rispetto ai "not responders" durante la sessione in Realtà Virtuale.

Discussione

L'utilizzo dei tradizionali cues esterni (acustici e visivi) è stato ampiamente studiato nella neuroriabilitazione per i pazienti affetti da MP.

Ma ad oggi non è ancora possibile predire quale paziente risponderà correttamente a questo tipo di facilitazione motoria, poiché non è un processo immediato il correlare direttamente beneficio indotto attraverso l'attivazione di funzioni non-dopaminergiche con le variabili motorie del disturbo (per lo più dopaminergiche). L'impiego di un flusso ottico come cue esterno sembra un metodo riabilitativo promettente per i pazienti con MP, anche perché permette di identificare una correlazione diretta tra il grado di risposta e la disfunzione dopaminergica.

Conclusioni

La Realtà Virtuale permette di generare differenti modelli di programmi riabilitativi e protocolli teorici, attraverso una stimolazione multisistemica.

ESPRESSIONE DI DICKKOPF-1, UN INIBITORE DELLA VIA DI WNT, IN AREE CEREBRALI DI TOPO IN SEGUITO A TRATTAMENTO CON MDMA

C. L. Busceti¹, F. Biagioni¹, B. Riozzi¹, G. Battaglia¹, F. Nicoletti^{1,2}, F. Fornai^{1,3}

¹IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

²Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia, Università di Roma "La Sapienza"

³Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

Gli studi di neurotossicità da MDMA (3,4-metilendioximetamfetamina nota come "ecstasy"), condotti *in vivo* su modelli sperimentali animali, hanno documentato un effetto tossico a carico dei sistemi serotonergici e dopaminergici a livello striatale.

Tuttavia, nell'uomo l'esposizione cronica a ecstasy produce lo sviluppo di sintomi neurologici, quali anomalie elettroencefalografiche e alterazioni cognitive, la cui base neuroanatomica non risiede nella circuitistica dei gangli della base.

Tali effetti potrebbero ricondursi al concomitante uso di altre sostanze o all'ipertermia indotta dall'MDMA ma anche ad un'azione neurotossica diretta a regioni extrastriatali.

Uno studio recente (Fornai et al., 2004) ha dimostrato che gli effetti di sensitizzazione comportamentale e le progressive modificazioni elettroencefalografiche indotti nel topo dal trattamento cronico con MDMA sono associati a degenerazione neuronale.

Nello studio presente abbiamo esteso questo tipo di osservazione alla valutazione nel cervello di topi trattati con MDMA della glicoproteina Dickkopf-1 (Dkk-1).

Studi recenti dimostrano, infatti, che l'induzione di tale proteina può costituire un evento chiave causale nello sviluppo della morte neuronale ischemica ed eccitotossica (Cappuccio et al., 2005). In virtù di questo ruolo ne abbiamo valutato l'espressione come marker di vulnerabilità neuronale. Dkk-1 agisce come modulatore negativo della via intracellulare di Wnt, la cui funzionalità è fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi cellulare.

Il termine Wnt indica una famiglia di glicoproteine secrete che agiscono come ligandi ad azione locale legandosi specificamente a recettori di membrana a 7-TM (Frizzled) e a corecettori correlati ai recettori per le LDL (LRP-5/6).

L'attivazione di tali recettori determina l'inibizione intracellulare dell'enzima glicogeno sintasi chinasi 3 (GSK-3) e la relativa mancata fosforilazione della β -catenina.

La conseguenza è che la β -catenina, nella sua forma non fosforilata, non viene indirizzata verso la degradazione proteosomale e, in tal modo, si accumula nel citoplasma, trasloca al nucleo ed è quindi disponibile per svolgere la sua funzione di attivatore trascrizionale di geni che regolano l'omeostasi neuronale.

La via di Wnt è modulata negativamente dalla proteina secreta Dkk-1, che legandosi al corecettore LRP-5/6 ne determina la relativa internalizzazione e degradazione e, pertanto, ne previene l'interazione con Wnt.

I risultati del nostro studio dimostrano una chiara induzione della glicoproteina Dkk-1 nell'ippocampo di topi trattati per via intraperitoneale con MDMA (25 mg/Kg x 2 somministrazioni a distanza di 2 hr). Tale induzione è stata visualizzata dopo un giorno dal trattamento e si mantiene costante fino ai 5 giorni successivi alla somministrazione di MDMA.

L'analisi di espressione è stata condotta anche a livello striatale dove è stata osservata un'induzione di Dkk-1 meno consistente rispetto a quella registrata nell'area ippocampale. In conclusione, lo studio ha permesso di evidenziare:

1. un chiaro interessamento dell'ippocampo nell'azione neurotossica prodotta dall'MDMA;
2. un coinvolgimento delle aree limbiche più selettivo rispetto ai gangli della base.

SEVERA DISTONIA OFF IN OPISTOTONO IN DUE PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON (MP): UNO CON MP AD ESORDIO PRECOCE E POCCHI ANNI DI MALATTIA, L'ALTRO CON MP AVANZATA E COMPLICATA

A. Cannas, P. Solla, G. Serra, D. Loi, G. L. Floris, M. M. Mascia, G. Borghero, P. Tacconi

Istituto di Neurologia, Università di Cagliari

La distonia è una delle prime manifestazioni, nella Malattia di Parkinson (MP), delle discinesie cosiddette levodopa correlate, ed è fondamentale distinguere tra quelle che insorgono in fase ON e quelle di fase OFF, in ragione delle dosi rispettivamente eccessive o deficitarie del farmaco.

Se è vero che in pazienti ancora vergini dal punto di vista farmacologico sono stati descritti quadri di emidistonia e distonie focali dei muscoli palpebrali (blefarospasmo), del collo (distonie cervicali), della mandibola e della bocca (distonie oro-mandibolari), non va sottovalutata la loro comparsa come complicanza del trattamento con levodopa.

Presentiamo due pazienti che, in condizioni cliniche e farmacologiche assolutamente differenti, hanno manifestato una rara distonia in retrocollo e in opistotono in fase OFF, correlabile con le fluttuazioni della terapia dopaminergica.

Caso 1:

Uomo attualmente di 36 anni, con esordio di MP a 25 anni, da circa 8 anni in trattamento con levodopa+IDC, in associazione con un dopaminoagonista.

Il paziente, con ottima risposta alla levodopa, risultato negativo agli studi genetici per mutazioni del gene parkina ma, in predicato di praticare ulteriori accertamenti sul versante genetico, ha manifestato precocemente discinesie levodopa correlate ed un'ampia gamma di manifestazioni distoniche in vari distretti degli arti e del tronco.

Da circa tre anni manifesta frequentemente, quale effetto di fine dose della levodopa, una marcata distonia cervicale in retrocollo, che talvolta si esaspera fino a portare il paziente in una condizione di opistotono.

La RM encefalo non ha documentato alcuna alterazione di segnale.

La terapia praticata in coincidenza dell'insorgenza di tale manifestazione era: levodopa-carbidopa 200 mg/50 mg per 3/die e cabergolina 6 mg/die in monosomministrazione.

Tale distonia è notevolmente attenuata dalla riduzione del dosaggio della singola dose di levodopa-carbidopa.

Caso 2:

Uomo di 65 anni, con diagnosi di MP da circa 25 anni, con malattia attualmente avanzata e complicata, in particolare, da severe discinesie coreiche in fase ON e drammatici blocchi motori imprevedibili con distonie in fase OFF.

Il paziente presenta anche chiare discinesie bifasiche.

Da circa 2 due mesi presenta una drammatica distonia in uscita ON>OFF, che si stabilizza in OFF, spesso per oltre 10-15 minuti.

Tale distonia evolve progressivamente e da un iniziale fenomeno di retrocollo, si diffonde sul versante craniale, verso il volto, con comparsa di distonie oro-mandibolari con blefarospasmo, nonché sul versante caudale interessando sia il tronco con postura progressiva in opistotono, sia gli arti superiori ed inferiori con posture diatoniche.

Tale sintomatologia, al culmine della sua espressività, si associa curiosamente ed inspiegabilmente ad improvvisa sonnolenza.

Il paziente è in trattamento con levodopa-benserazide disperdibile 100mg/25mg per 6 volte/die, entacapone 200 mg per 4 volte/die, levodopa-carbidopa 10mg/25mg RM per 2 volte/die.

Discussione

La diversità della condizione di base di due pazienti, la rarità di tale forma di distonia nella MP, e l'originalità della semiologia clinica del secondo caso propongono interessanti spunti di discussione.

ESPRESSIONE E FUNZIONE DEL RECETTORE METABOTROPICO DEL GLUTAMMATO SOTTOTIPO NEL MODELLO ANIMALE R6/2 DELLA MALATTIA DI HUNTINGTON

M. Cannella¹, **G. Battaglia**², **T. Martino**¹, **G. Molinaro**², **B. Riozzi**², **M. Storto**²,
V. Bruno^{2,3}, **F. Nicoletti**^{2,3}, **F. Squitieri**¹

¹ Unità di Neurogenetica, IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)

² Unità di Neurofarmacologia, IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)

³ Dipartimento di Fisiologia Umana e di Farmacologia, Università di Roma "La Sapienza"

Il modello transgenico di topo R6/2 esprime l'esone 1 umano del gene responsabile della malattia di Huntington (HD) e contiene un numero di ripetute CAG che lo rendono un utile modello sperimentale per lo studio della fisiopatologia della malattia.

E' stato dimostrato che tale modello ha una densità ridotta del recettore metabotropico del glutammato di tipo II (mGlu) nello striato e nella corteccia.

Abbiamo esaminato l'espressione e la funzione di ciascun sottotipo di recettore mGlu in differenti regioni del cervello degli animali R6/2 sia asintomatici (4-6 settimane) che sintomatici (10-12 settimane).

Attraverso analisi di Western blot negli animali asintomatici abbiamo trovato una significativa riduzione nell'espressione della proteina mGlu2/3 nella corteccia, nello striato, nell'ippocampo, e nel cervelletto.

Negli animali sintomatici abbiamo osservato una riduzione significativa nell'espressione della proteina recettoriale mGlu2/3 nella corteccia, nello striato, nell'ippocampo e nel cervelletto, e una significativa riduzione del recettore mGlu4 nella corteccia e nel cervelletto; mentre l'espressione del recettore mGlu5 presenta un incremento nel cervelletto.

E' stato ipotizzato che la disfunzione cellulare e la morte dei neuroni striatali in HD possa essere legata ad una alterata attività presinaptica e/o postsinaptica nei pathways corticostriatale.

Per testare quest'ipotesi abbiamo misurato i livelli del glutammato attraverso microdialisi nello striato di animali sia presintomatici che sintomatici liberi di muoversi sia in condizioni basali che dopo depolarizzazione con KCl (100 mM).

Tale depolarizzazione induce un incremento dei livelli extracellulari di glutammato in animali wild-type (>2.5 volte) e successiva infusione con LY379268 (100 µM), un potente e selettivo agonista di recettori del gruppo II mGlu, che riduce il rilascio del glutammato del 40%.

I livelli basali di glutammato sono stati riscontrati negli R6/2 sintomatici.

Il trattamento cronico con LY379268 non sembra modificare la progressione dei sintomi.

I nostri dati sono suggestivi di ridotta trasmissione corticostriatale nelle fasi precoci della malattia, coerentemente con dati recentemente emersi da studi su pazienti.

DIFFERENZE FENOMENOLOGICHE SESSO-CORRELATE NELLA MALATTIA DI PARKINSON COMPLICATA: UNO STUDIO IN PAZIENTI CANDIDATI ALLA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO

E. Caputo², **E. Accolla**¹, **B. Bossi**¹, **F. Cogliamanian**¹, **S. Mrkic-Spota**¹,
F. Tamma², **A. Priori**¹

¹ *Clinica Neurologica, IRCCS Ospedale Maggiore, Milano*

² *Ospedale San Paolo - Milano Gruppo DBS Policlinico/San Paolo, Milano*

Obiettivo

Evidenze preliminari suggeriscono l'esistenza di differenze sesso correlate nella malattia di Parkinson (MP) in termini di storia naturale e risposta al trattamento. Il presente studio si propone di valutare queste differenze in una popolazione di soggetti affetti da MP di grado avanzato selezionati presso il nostro istituto per essere sottoposti ad intervento di stimolazione cerebrale profonda (DBS).

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 55 pazienti (33 uomini e 22 donne), sottoposti a valutazione clinica completa in accordo con il protocollo CAPSIT-PD.

La valutazione è stata effettuata in condizioni di "off", dopo almeno 12 ore di sospensione della terapia, e di "on" dopo l'assunzione di una singola dose di L-DOPA, pari a 1.5 volte la prima dose giornaliera.

Risultati

L'età media dei soggetti, l'età di esordio e la durata media di malattia risultano sovrapponibili nei due gruppi.

Analogamente maschi e femmine non differiscono significativamente per gravità clinica espressa sia attraverso la scala di Hoehn and Yahr che in termini di punteggio totale dell'UPDRS III.

Nella valutazione dell'impatto di malattia sulle attività di vita quotidiana (ADL) mediante l'UPDRS II, le femmine evidenziano un punteggio medio sensibilmente peggiore rispetto ai maschi (M 23.06±1.08, F 25.26±1.19); inoltre, l'80.95% delle donne presenta una compromissione severa delle ADL (score >20) a fronte del 51.51% degli uomini. L'analisi dei subitem della UPDRS III non evidenzia differenze sesso-correlate per il sintomo "bradicinesia" sia in "off" che in "on" mentre gli uomini evidenziano una maggiore prevalenza di "tremore" e "rigidità" rispetto alle donne. In "off" il 42.42% degli uomini e il 23.8% delle donne presenta un tremore di grado marcato (score > 5; range 0-28), analogamente il 33.3% degli uomini ed il 19.04% delle donne evidenzia una rigidità di grado severo (score > 10; range 0-20). Le discinesie di picco sono presenti nel 75% e nel 85.71% degli uomini e delle donne rispettivamente, mentre le discinesie di inizio e fine dose si osservano nell'81.25% dei maschi e nel 95.23% delle femmine. Infine le distonie in off appaiono prevalenti nelle donne (M 33.3%, F 57%).

Discussione

Analogamente a precedenti segnalazioni, il presente studio conferma un impatto della malattia sulle ADL sensibilmente maggiore nelle donne, che dimostrano inoltre una maggiore prevalenza di discinesie e distonie off. In aggiunta, i nostri dati sembrano suggerire un diverso profilo sintomatologico tra femmine e maschi affetti da MP in stadio avanzato, con una maggiore prevalenza negli uomini del sintomo "tremore" e "rigidità". È possibile ipotizzare che tali differenze, almeno in parte, possano essere ricondotte all'effetto esercitato sul SNC dagli ormoni sessuali (estrogeni) o, in alternativa, alle peculiarità farmacocinetiche della terapia anti-parkinsoniana in uomini e donne.

A tale proposito è interessante osservare come lo studio di potenziali di "campo vicino" e analisi di singola unità nei nuclei subtalami dopo l'impianto di elettrocateri per DBS sembrerebbero ulteriormente confermare l'esistenza di differenze sesso correlate sull'attività dei nuclei stessi.

Conclusione

I dati presentati sembrano confermare l'esistenza di differenze sesso correlate nella fenomenologia clinica della MP di grado avanzato.

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO NELLA MALATTIA DI PARKINSON: EFFETTI SULLA DEPRESSIONE E SULL'IDEAZIONE SUICIDARIA

L. Castelli^{1,2}, **T. Giordano**¹, **P. Perozzo**¹, **B. Crivelli**¹, **M. Zibetti**¹, **S. Ascione**¹,
M. Rosso¹, **A. Cinquepalmi**¹, **F. Cossa**^{1,3}, **B. Bergamasco**^{1,3}, **L. Lopiano**¹

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

² Centro di Scienza Cognitiva, Dipartimento di Psicologia, Università di Torino

³ Fondazione S. Maugeri, Torino

Obiettivo

Valutare l'effetto della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (SCP del NST) sui sintomi depressivi e sull'ideazione suicidaria in pazienti affetti da malattia di Parkinson.

Metodi

55 pazienti affetti da malattia di Parkinson e sottoposti a SCP del NST sono stati valutati due settimane prima dell'intervento e ad 1 anno di distanza. 21 pazienti sono stati riesaminati a 3 anni dall'intervento.

La valutazione del tono dell'umore è stata effettuata attraverso la Beck Depression Inventory (BDI); l'item n° 9 della BDI è stato utilizzato come indice dell'ideazione suicidaria.

Al fine di quantificare il grado di miglioramento motorio indotto dall'intervento abbiamo confrontato il punteggio UPDRS parte III pre-operatorio, in assenza di medicazione (med-off) con la condizione di stimolatore acceso e assenza di farmaci (stim-on med-off) nelle fasi post-operatorie.

Risultati

I pazienti dello studio evidenziano un significativo miglioramento dei sintomi motori ad 1 anno dall'intervento, pari al 51% ($p < .001$); tale miglioramento rimane stabile (57%) anche quanto viene preso in considerazione un periodo di 3 anni ($p < .001$).

La terapia dopaminergica, espressa come dose equivalente di levodopa giornaliera (LEDD) viene significativamente ridotta nelle fasi post-chirurgiche, del 53 % e del 54 %, rispettivamente ad un anno a tre anni.

Ad un anno dall'intervento si rileva un significativo innalzamento del tono dell'umore ($p < .01$), mentre a tre anni dall'intervento il miglioramento dei sintomi depressivi non risulta significativo. L'innalzamento del tono dell'umore correla in modo significativo con il miglioramento dei sintomi motori ($p < .05$).

L'ideazione suicidaria, complessivamente bassa nel periodo pre-operatorio, non subisce modificazioni a 1 anno e 3 anni dalla SCP del NST.

Conclusioni

Il presente studio conferma che la SCP del NST determina un miglioramento della sintomatologia depressiva ad un anno dall'intervento.

Tale miglioramento correla con i benefici motori determinati dalla procedura chirurgica.

A tre anni dall'intervento i valori della BDI tendono a ritornare ai livelli pre-operatori, probabilmente a causa della progressione della malattia.

L'ideazione suicidaria, a livelli minimi nel periodo pre-operatorio, non aumenta nel post-intervento.

VALORE PREDITTIVO DELLA SPECT CON [123I]FP-CIT NEL MONITORAGGIO DI PAZIENTI CON TREMORE MISTO ISOLATO

R. Ceravolo¹, S. Bernardini¹, D. Volterrani², C. Rossi¹, C. Logi¹, C. Berti¹, D. Frosini¹, L. Kiferle¹, U. Bonuccelli¹

¹ Dipartimento di Neuroscienze

² Centro di Medicina Nucleare

Università di Pisa

Scopo dello studio

Il tremore di tipo misto (di riposo e/o posturale) può essere presente in molti pazienti senza altri disturbi motori come bradicinesia o rigidità tali da poter porre una diagnosi di Malattia di Parkinson. Lo scopo di questo studio è stato quello di determinare la relazione tra il tremore misto isolato (di riposo e/o posturale) e la MP.

Materiali e Metodi

Sono stati reclutati 52 pazienti (età media \pm SD, 62.3 \pm 4.8 anni) con tremore misto isolato (durata media del tremore 3.5 \pm 3.1 anni).

La gravità del tremore è stata quantificata attraverso la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) che comprende due sub-items per il tremore di riposo e posturale (range del punteggio totale 0-28).

Durante la prima osservazione neurologica da parte di specialisti in disturbi del movimento non sono stati obiettivati altri segni parkinsoniani in nessuno dei suddetti pazienti.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad uno studio SPECT con ^{123I}FP-CIT per valutare la funzionalità della via dopaminergica nigro-striatale.

Sono stati calcolati i rapporti di captazione tra aree specifiche (nuclei della base) e non specifiche (corteccia occipitale).

Per valutare la possibile conversione in MP i pazienti sono stati seguiti nei mesi successivi.

I dati SPECT sono stati confrontati con quelli di 12 controlli sani e con un gruppo di 20 pazienti con MP.

Risultati

25 tra i pazienti con tremore misto isolato (UPDRS 10.1 \pm 7.0) hanno dimostrato una normale captazione del [123I]FP-CIT mentre i restanti 27 (UPDRS 11.3 \pm 5.9) hanno dimostrato una più bassa captazione rispetto ai controlli sani ($p < 0.001$) simile a quella osservata nei pazienti del gruppo MP.

Tutti i pazienti con una normale captazione striatale di [123I]FP-CIT hanno continuato ad evidenziare il tremore come isolato durante il follow up (19.4 \pm 6.3 mesi).

16/27 pazienti con una anormale ^{123I}FP-CIT SPECT hanno sviluppato nel tempo bradicinesia e rigidità permettendo pertanto una diagnosi di MP durante il follow up (21.2 \pm 5.2 mesi), mentre i restanti 11 hanno continuato ad evidenziare solo il tremore come sintomo isolato.

Conclusioni

Il tremore misto isolato è una entità nosologica eterogenea che include diverse forme di tremore.

I nostri dati suggeriscono che la SPECT con ^{123I}FP-CIT possa avere un elevato valore predittivo della conversione in MP anche nel lungo follow up.

Tale evidenza può indicare pertanto che il tremore misto isolato, se associato ad una significativa compromissione dopaminergica striatale, può rappresentare un fenotipo della MP.

NELLA MALATTIA DI PARKINSON IDIOPATICA LA LATERALIZZAZIONE DEI MOVIMENTI VOLONTARI DELLA MANO RISULTA ALTERATA ANCHE IN ASSENZA DI MIRROR MOVEMENTS: EVIDENZA MEDIANTE ANALISI ELETTROMIOGRAFICA DI SUPERFICIE

M. Cincotta¹, **A. Borgheresi**¹, **F. Giovannelli**¹, **F. Balestrieri**¹, **P. Vanni**¹,
A. Ragazzoni¹, **G. Zaccara**¹, **U. Ziemann**²

¹Unità Operativa di Neurologia, Azienda Sanitaria di Firenze

²Neurologische Klinik, J.W. Goethe - Universität, Frankfurt/Main

Obiettivo

Gli adulti normali sono solitamente in grado di compiere movimenti monolaterali della mano, benché una minima attività elettromiografica (EMG) involontaria possa essere osservata nell'arto controlaterale, soprattutto durante *task* motori complessi.

Si ritiene che questo *mirroring* fisiologico dipenda da un'attivazione delle vie cortico-spinali crociate a partenza dalla corteccia motoria primaria omolaterale al movimento volontario.

I pazienti affetti da malattia di Parkinson (MP) possono presentare *mirror movements* (MM).

E' stato ipotizzato che questi possano dipendere da un'esagerazione patologica del *mirroring* fisiologico.

Scopo di questo studio è valutare il controllo dei movimenti unimanuali in pazienti affetti da MP che non presentano MM rilevabili clinicamente.

Metodi

Abbiamo studiato 12 pazienti affetti da MP idiopatica (*range* di età 54-82 anni, tutti in terapia dopaminergica, senza fluttuazioni motorie, UPDRS III: *range* 3-30) che non presentavano MM nei movimenti ripetitivi e sequenziali delle dita della mano.

Il gruppo di controllo era costituito da 12 soggetti normali (*range* di età 58-80 anni).

L'attività EMG di superficie è stata registrata dal muscolo abduktore breve del pollice (APB) destro e sinistro.

A ciascun soggetto era richiesta una rapida abduzione monolaterale del pollice durante una lieve contrazione isometrica dell'ABP controlaterale.

Il movimento fasico era eseguito 20 volte con ciascun APB.

Risultati

Nei soggetti normali, durante la contrazione fasica di ciascun ABP, l'attività EMG rettificata dell'ABP controlaterale aumentava rispetto a quella precedente il *burst* volontario (*mirroring* fisiologico).

Nei pazienti affetti da MP l'entità di questo incremento era significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo.

Conclusioni

Questi dati indicano che nella MP idiopatica il controllo dei movimenti monolaterali della mano è alterato anche in assenza di MM e supportano l'ipotesi che questo fenomeno rappresenti un'esagerazione patologica del *mirroring* fisiologico.

MACROSTIMOLAZIONE DEL NUCLEO SUBTALAMICO E ATTIVITA' ELETTRICA CEREBRALE IN PAZIENTI PARKINSONIANI

L. Colloca, E. Torre, M. Zibetti, M. Lanotte, B. Bergamasco, F. Benedetti, L. Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

La stimolazione ad alte frequenze del nucleo subtalamico (NST) è una tecnica chirurgica che ha dimostrato efficacia clinica nel trattamento della malattia di Parkinson refrattaria alla farmacoterapia.

Nonostante le applicazioni della Deep Brain Stimulation (DBS) siano state estese al trattamento di patologie diverse dal Parkinson, come la distonia, il tremore essenziale, il disturbo ossessivo-compulsivo e l'epilessia, resta poco chiaro il suo meccanismo d'azione (Vitek, 2004; McIntery 2004). L'obiettivo di questo studio è stato quello di esaminare le modificazioni indotte dalla macrostimolazione bilaterale dei NST sull'attività elettrica cerebrale per chiarirne i siti di azione e correlarli al beneficio clinico.

Lo studio viene svolto su 11 pazienti Parkinsoniani sottoposti a trattamento ad alte frequenze da almeno 6 mesi.

Il protocollo sperimentale prevedeva l'acquisizione dell'elettroencefalogramma (EEG) rispettivamente nella condizione on e off dopo un wash-out farmacologico di 12 ore.

L'intervallo di tempo tra la condizione on e off era pari a 60 minuti.

La registrazione EEG veniva effettuata con un sistema a 35 canali nelle condizioni on-off.

Ogni registrazione EEG era integrata con la valutazione neurologica della performance motoria con la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS).

I tracciati registrati venivano analizzati secondo l'approccio lineare e non lineare dell'EEG. L'approccio lineare era quello classico dell'EEG quantitativo con l'analisi delle frequenze, mentre l'approccio non lineare prevedeva la valutazione della complessità del segnale EEG valutata mediante 2 misure: la complessità dimensionale, D2, e l'esponente maggiore di Lyapunov, L1 (Jeong, 2002; Muller, 2001; Pezard, 2001; Stam, 1994, 1995).

La riduzione del punteggio UPDRS nella condizione on rispetto alla condizione off era altamente significativa.

I risultati mostrano un chiaro e altamente significativo aumento del ritmo alpha-1 (8-10 Hz) nella regione sensorimotoria.

Contemporaneamente si osserva una significativa riduzione del ritmo beta-1 (12-18 Hz) nella regione sensorimotoria e una riduzione diffusa del ritmo beta-2 (18-24 Hz) nella regione parieto-occipitale. D2 ed L1 mostrano un aumento della complessità del sistema nella regione parietale.

Questi dati dimostrano che la stimolazione ad alta frequenza produce specifici cambiamenti dell'attività elettrica cerebrale correlabili con il miglioramento clinico.

EFFICACIA E CONFRONTO A LUNGO TERMINE DI DUE DIFFERENTI PREPARATI DI TOSSINA BOTULINICA A (BOTOX E DYSPORT) NEL TRATTAMENTO DEL BLEFAROSPASMO PER UN PERIODO DI 10 ANNI

A. Fasano¹, T. Ialongo¹, F. Soleti¹, S. Lo Fermo², A. Albanese³, A. R. Bentivoglio¹

¹Istituto di Neurologia, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

²Istituto di Scienze Neurologiche, Università di Catania

³Cattedra di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore
Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta" - Milano

Le caratteristiche cliniche e gli effetti a lungo termine prodotti del trattamento con tossina botulinica di tipo A (BoNT-A) di 128 pazienti affetti da blefarospasmo (BS) seguiti negli ultimi 10 anni sono stati oggetto dello studio.

In totale sono stati presi in considerazione 1341 trattamenti.

Ogni paziente ha ricevuto $10,6 \pm 8,9$ (1-48) trattamenti.

Botox è stata iniettata in 1009 sessioni, Dysport in 332.

La dose media usata durante ogni trattamento è stata di $34U \pm 15$ (2-140) Botox e $152U \pm 54$ (40-400)

Dysport (rapporto di dose media tra le due tossine di 4,5).

La distribuzione nel tempo della dose di BoNT iniettata nel corso di trattamenti consecutivi ha rivelato un andamento tendente all'aumento statisticamente significativo sia per Botox ($\beta = 0,40$; $p = 0,0046$), sia per Dysport ($\beta = 0,16$; $p < 0,00001$).

La latenza dell'effetto clinico (tempo intercorso fra iniezione ed inizio del beneficio clinico) è stata di $4,5 \pm 4,6$ (0-60) giorni per Botox e $5,0 \pm 5,7$ (0-30) giorni per Dysport, differenza non significativa.

La durata del miglioramento clinico è risultata essere più alta in seguito ad iniezione con Dysport rispetto a Botox: rispettivamente $80,1 \pm 36,3$ giorni (0-210) e $66,2 \pm 39,8$ giorni (0-520) ($p = 0,000000024$).

L'analisi longitudinale della durata del beneficio clinico ha mostrato un andamento tendente all'aumento nel tempo, indipendentemente dalla dose iniettata per entrambi le tossine usate.

Il 6,9% dei trattamenti non ha prodotto alcun miglioramento della sintomatologia: ciò si è verificato nel 7,7% dei trattamenti effettuati usando Botox e nel 3,6% di trattamenti usando Dysport ($p = 0,0093$).

Tre dei 128 pazienti (2,3%) trattati con BoNT-A, sono stati giudicati "secondariamente non responsivi" al trattamento: non è stato segnalato nessun caso di resistenza primaria.

Effetti collaterali, di diversa entità e gravità, si sono verificati nel 21,8% dei pazienti che avevano ricevuto Botox e nel 31,6% di pazienti trattati con Dysport ($p = 0,00029$).

L'effetto collaterale più comunemente riportato è stata la ptosi palpebrale (con una frequenza comparabile tra Botox e Dysport); diplopia, visione offuscata e irritazione congiuntivale sono state più frequentemente correlate al trattamento con Dysport rispetto a Botox.

Per cercare di individuare un rapporto di equivalenza "clinico" fra le dosi Botox e Dysport, sono stati individuati e analizzati 41 paia di trattamenti consecutivi effettuati sullo stesso paziente con le due tossine e caratterizzati da stesse condizioni cliniche pre e post trattamento (stessa gravità di malattia prima e dopo l'iniezione; stessa latenza e durata del beneficio; stessa incidenza di effetti collaterali): ne è risultata una variabilità considerevole del rapporto tra unità di Botox e Dysport, (da 1,2 a 13,3) con un valore medio di $4,6 \pm 2,4$, una moda e una mediana entrambe di 4.

PROTEOMICA SU SANGUE PERIFERICO NELLA MALATTIA DI PARKINSON. CONFRONTO TRA TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E DBS

M. Fasano¹, **S. Mila**², **F. Vicquéry**², **S. Giraud**³, **A. Giuliano Albo**²,
A. Cinquepalmi³, **S. Asciano**³, **M. Rosso**³, **D. Corpillo**², **B. Bergamasco**³, **L. Lopiano**³

¹ *Centro di Neuroscienze, Università dell'Insubria, Busto Arsizio (Varese)*

² *Bioindustry Park Canavese, Colletterto Giacosa (Torino)*

³ *Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino*

Negli ultimi anni è emerso un chiaro coinvolgimento del sistema immunitario nella patologia della malattia di Parkinson (MP).

Nei soggetti affetti da MP sono stati osservati cambiamenti nella popolazione linfocitaria, nel sangue e nel fluido cerebrospinale, oltre al riscontro di citochine, alla produzione di proteine di fase acuta e alla sintesi di immunoglobuline.

Alcuni autori hanno riportato l'attivazione della microglia e di citochine proinfiammatorie nella substantia nigra, suggerendo un'attivazione del sistema immunitario a livello del sistema nervoso centrale.

Questo lavoro è stato focalizzato sull'analisi del contenuto proteico nel plasma e nei linfociti dei pazienti affetti da MP al fine di identificare dei marker biologici relativi allo stadio di malattia.

Sono stati presi in esame il plasma, poiché riflette lo stato fisiologico reale di tutti i tessuti, e i linfociti, in quanto subiscono le alterazioni dovute allo stress ossidativo.

I campioni prelevati sono stati analizzati tramite l'ausilio di una tecnica elettroforetica bidimensionale (2-DE) poiché, ad oggi, risulta il metodo migliore per analizzare il contenuto proteico globale di un tessuto.

Al fine di evidenziare la ripercussione a livello proteico nell'impiego di diversi trattamenti sono stati confrontati i dati provenienti da pazienti affetti da MP sotto trattamento farmacologico con quelli relativi a pazienti sottoposti ad interventi di deep brain stimulation (DBS) del nucleo subtalamico e conseguente riduzione della terapia farmacologica.

Complessivamente, l'analisi proteomica ha permesso di indicare alcune proteine, già note in letteratura, come biomarker dello stato patologico nella malattia di Parkinson, nonché di offrire nuovi stimoli di ricerca in ambito preventivo, diagnostico e terapeutico.

Più in particolare l'analisi 2-DE ha permesso di individuare alcune proteine che mostrano una correlazione tra la loro espressione alterata e uno stato di stress ossidativo.

Sono state identificate diverse classi di proteine con caratteristiche e funzioni diverse.

VARIAZIONI DEL QUADRO DI ESPRESSIONE PROTEICA NELLA LINEA CELLULARE DI NEUROBLASTOMA UMANO SH-SY5Y CHE OVERESPRIME ALFA-SINUCLINA

M. Fasano¹, **M. Colapinto**¹, **S. Giraud**², **P. Stefanazzi**¹, **D. Corpillo**³,
B. Bergamasco², **L. Lopiano**²

¹ Centro di Neuroscienze, Università dell'Insubria, Busto Arsizio (Varese)

² Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

³ Bioindustry Park Canavese, Colleretto Giacosa (Torino)

La linea cellulare di neuroblastoma umano SH-SY5Y è spesso utilizzata come modello di sistema dopaminergico grazie alla sua elevata attività del trasportatore DAT, che permette di elevare il livello citosolico di dopamina.

Conseguentemente, la cellula subisce un insulto ossidativo dovuto all'alterata omeostasi del neurotrasmettitore.

L'espressione della proteina alfa-sinucleina - wild-type o mutata - in diverse linee cellulari inclusa SH-SY5Y ha dimostrato che la tossicità di questa proteina dipende dalla presenza di dopamina ed in particolare dalla produzione di specie reattive dell'ossigeno a partire da essa.

Abbiamo trasfettato questa linea cellulare per esprimere maggiori livelli di alfa-sinucleina, ed abbiamo osservato che le cellule trasfettate sono risultate essere più resistenti all'insulto ossidativo, mostrando così un possibile effetto protettivo da parte della proteina alfa-sinucleina.

La linea cellulare, wild-type e trasfettata, è stata pertanto coltivata in assenza ed in presenza di concentrazioni sub-letali di dopamina allo scopo di identificare le variazioni di espressione di proteine che possano giustificare l'aumentata resistenza allo stimolo ossidativo.

Le proteine ottenute dalla lisi delle colture cellulari sono state separate mediante elettroforesi bidimensionale, rilevate mediante colorazione ad argento ed identificate mediante *peptide mass fingerprinting*.

EFFETTO DELL'ESPRESSIONE DI ALFA-SINUCLINA SULLA TOSSICITA' DA DOPAMINA NELLA LINEA CELLULARE DI NEUROBLASTOMA UMANO SH-SY5Y

M. Fasano¹, **M. Colapinto**¹, **S. Giraud**², **P. Stefanazzi**¹, **F. Molla**¹,
B. Bergamasco², **L. Lopiano**²

¹ *Centro di Neuroscienze, Università dell'Insubria, Busto Arsizio (Varese)*

² *Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino*

La recente identificazione di mutazioni responsabili delle forme familiari della malattia di Parkinson ha permesso di definire con maggior dettaglio il quadro patogenetico a livello molecolare. In particolare, tre mutazioni puntiformi nel gene dell'alfa-sinucleina hanno messo in evidenza tale proteina, che risulta essere uno dei principali componenti dei corpi di Lewy nella forma sporadica della malattia.

L'espressione della proteina wild-type o mutata in diverse linee cellulari ha dimostrato che la tossicità di questa proteina dipende dalla presenza di dopamina ed in particolare dalla produzione di specie reattive dell'ossigeno a partire da essa.

Questo dato ha reso nuovamente attuale l'ipotesi dell'alterazione dopaminergica dovuta a stress ossidativo.

Nell'ambito di questo progetto è stata utilizzata una linea cellulare dopaminergica di neuroblastoma umano (SH-SY5Y) in cui è stata valutata, mediante western-blotting, l'espressione di alcune proteine marker, quali DJ-1, HSP-70, 14,3,3 ed ubiquitina, indicatori della presenza di processi correlati a specie reattive dell'ossigeno.

Tutti gli esperimenti sono stati condotti in presenza di dopamina, metalli di transizione Cu(II) e fattori antiossidanti (glutazione).

Inoltre tutte le sedute sperimentali sono state effettuate in presenza di catalasi al fine di rimuovere il perossido di idrogeno che si forma extracellularmente per ossidazione spontanea della dopamina. La stessa linea cellulare è stata trasformata al fine di overesprimere α -sinucleina, e le cellule transfettate sono risultate essere più resistenti all'insulto ossidativo, mostrando così un possibile effetto protettivo da parte della proteina.

E' stato osservato che l'overespressione di alfa-sinucleina induce un aumento di DJ-1 anche in presenza di dopamina mentre vi è una marcata riduzione in presenza di Cu(II).

L'espressione di HSP-70 è ridotta in presenza di alfa-sinucleina anche nel trattamento con dopamina, mentre con l'aggiunta di Cu(II), condizione determinante per lo stress ossidativo, si nota un significativo incremento dei livelli di proteina.

Alfa-sinucleina non induce una variazione di espressione di 14,3,3 anche in presenza di dopamina, ma il livello della proteina diminuisce considerevolmente in presenza di Cu(II).

Infine, l'espressione di ubiquitina libera risulta essere ridotta da alfa sinucleina in presenza di dopamina e Cu(II).

ANALISI STRUMENTALE PROLUNGATA DELLE ATTIVITA' MOTORIE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

G. Ferriero¹, **E. Martignoni**^{2,5}, **F. Franchignoni**¹, **A. Giordano**³, **F. Comazzi**³, **C. Pasetti**⁴

¹ Serv. di Fisiatria Occupazionale ed Ergonomia

² Serv. di Neuroriabilitazione e Disordini del Movimento

³ Serv. di Bioingegneria

⁴ Div. di Neurologia,

Istituto Scientifico di Veruno (Novara), IRCCS Fondazione "Salvatore Maugeri"

⁵ Dipartimento Scienze Mediche

Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara

L'analisi dell'attività motoria nel lungo periodo si configura come una metodica che trova crescenti applicazioni cliniche in numerose patologie, compresa la Malattia di Parkinson (MP).

Un'analisi dettagliata di tali attività può essere effettuata tramite sistemi computerizzati composti da uno strumento in grado di effettuare una registrazione prolungata (ore e giorni) - in modo analogo all'Holter cardiaco - di segnali accelerometrici e da un software che analizza e classifica le principali attività motorie secondo categorie di movimenti e posture (quali stare sdraiati, stare seduti, camminare, correre, ecc.). Scopo del lavoro è descrivere il processo di validazione di un sistema di registrazione delle attività motorie, dotato di un software innovativo messo a punto dal nostro gruppo, in soggetti normali e affetti da MP.

Materiali e Metodi

Strumenti - Sono stati utilizzati 4 accelerometri uniassiali, 2 posizionati sul torace (direzionati su assi ortogonalmente diversi), 1 sulla coscia destra e 1 su quella sinistra.

Il software opportunamente realizzato analizza i segnali accelerometrici memorizzati su un registratore allo stato solido di tipo Vitaport 3 e, impiegando algoritmi di classificazione basati su funzioni discriminanti, fornisce una stima dell'attività motoria di un individuo, classificandola in posture sdraiata, seduta ed eretta, nonché i principali movimenti, come i passaggi posturali e gli spostamenti. Il risultato di ogni registrazione è descritto in un report grafico intuitivo che riporta lo sviluppo temporale della registrazione, con l'attività classificata rappresentata ogni 5 secondi.

Soggetti - Sono stati valutati 2 gruppi: 1) 8 soggetti normali, per valutare la strumentazione quando applicata su un percorso standard (sequenza obbligata di movimenti e posture eseguita sotto controllo) per una durata di 45 minuti 2) 10 pazienti con MP (età 72.3 anni, d.s. 5.32; Hoehn & Yahr 2-4), ricoverati presso l'Istituto Scientifico di Veruno (NO), ai quali è stata fatta l'analisi strumentale nell'arco di una intera giornata ed è stato richiesto di tenere un diario delle attività motorie come controllo.

Risultati

La strumentazione ha dimostrato una corrispondenza tra attività registrata e realmente eseguita pari al 96.7% nei normali e al 96.9% nei pazienti con MP. Il tempo medio dedicato dai pazienti a ciascuna attività motoria è stato: camminare-scale-passaggi posturali 4.5% (range 1.3-9.9), stare in piedi 15.3% (4.7-29.4), stare seduti 33.2% (24.9-37.5), stare sdraiati 43.8% (28.3-59), mentre il 3.1% della durata di registrazione (range 1-7.5) rappresentava movimenti erroneamente classificati e non classificabili.

Discussione

La strumentazione è stata in grado di rilevare e classificare la pressoché totalità delle attività motorie sia nel normale (condizioni standard) che nel paziente con MP (ambito ospedaliero).

Alterazioni posturali e tremore non hanno ridotto l'affidabilità del sistema.

Dopo questa verifica preliminare di fattibilità di una precisa analisi dei movimenti, lo studio sta proseguendo su pazienti con MP registrati a domicilio durante lo svolgimento di attività di vita quotidiana. Un simile sistema può trovare applicazioni innovative in ambito di valutazione "quantitativa" della performance motoria e di accurata verifica di "outcome" dopo interventi farmacologici, neurochirurgici e riabilitativi.

IL RILASCIO PULSATILE DI CATECOLAMINE INDUCE L'ESPRESSIONE ECTOPICA DI TIROSINA IDROSSILASI NELLE CELLULE DI PURKINJE

M. Ferrucci¹, **C. L. Busceti**², **M. Gesi**¹, **P. Lenzi**¹, **A. Paparelli**¹, **F. Fornai**^{1,2},

¹ *Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa*

² *IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)*

L'espressione della tirosina idrossilasi (TH) nel cervelletto è un evento fisiologico che, nell'uomo, si verifica nelle fibre noradrenergiche afferenti e in un piccolo contingente di neuroni cerebellari intrinseci (per la maggior parte rappresentati da cellule del Purkinje).

In particolare, l'immunoreattività alla TH delle cellule del Purkinje si stabilisce durante la prima settimana di vita post-natale e persiste tutta la vita.

E' noto che la somministrazione ripetuta di metamfetamina, determina un rilascio pulsatile di catecolamine e produce alterazioni motorie (stereotipie), soggette a progressiva sensibilizzazione considerate comunemente dipendenti dall'attività dei gangli della base e delle aree correlate.

Poiché la corteccia cerebellare è una struttura critica nel controllo del movimento, nell'elaborazione e nell'esecuzione di schemi motori ripetitivi e nell'apprendimento di automatismi motori, nel presente lavoro abbiamo esteso al cervelletto lo studio sugli effetti morfologici indotti dal trattamento con metamfetamina.

L'analisi in microscopia ottica ed elettronica dell'encefalo di topi C57bl, di 9-10 settimane, trattati con varie dosi di metamfetamina ha mostrato un aumento dose-dipendente nell'espressione cerebellare della TH, soprattutto a livello delle cellule del Purkinje.

Dall'osservazione di sezioni cerebellari consecutive è risultato che l'aumento dell'immunoreattività alla TH è più evidente nella corteccia del verme, dove presenta un tipico gradiente antero-posteriore. L'immunoblotting condotto su campioni di corteccia cerebellare ha confermato l'aumento dell'espressione dell'enzima nel verme dei topi trattati con metamfetamina, mentre non sono stati rilevati cambiamenti nell'espressione della TH nella corteccia degli emisferi dei topi trattati rispetto ai controlli. In ulteriori esperimenti abbiamo analizzato l'andamento nel tempo dell'espressione della TH e la sua associazione con la sensitizzazione comportamentale.

L'aumento (di circa 5 volte rispetto ai controlli) del numero di cellule del Purkinje positive per la TH e la sua associazione con alterazioni motorie, come la sensitizzazione e gli automatismi, suggeriscono che le alterazioni cerebellari osservate nei topi trattati potrebbero essere coinvolte nell'induzione della sindrome comportamentale associata all'assunzione di metamfetamina.

E' interessante sottolineare che alterazioni cerebellari ereditarie sono state descritte in vari ceppi di topi (topi *weaver*, topi *rolling Nagoya* e *dilute lethal*), in cui la presenza di alterazioni motorie appare associata a un parallelo aumento dell'immunoreattività alla TH nelle cellule del Purkinje.

PARKINSONISMO ASSOCIATO A DEMENZA FRONTO-TEMPORALE: EVOLUZIONE PIU' RAPIDA DI MALATTIA?

V. Fetoni, G. Molini, C. Bascelli, F. Sasanelli

U.O. Neurologia - Azienda Ospedaliera Melegnano, Milano

Introduzione

La demenza fronto-temporale (FTD) è caratterizzata da atrofia focale nelle regioni frontali e temporali anteriori.

I quadri neuropatologici sono eterogenei; alcuni casi sono caratterizzati da accumolo di proteina TAU fosforilata (con o senza corpi di Pick) o da inclusioni ubiquitina positive; altri casi non presentano caratteristiche istologiche distintive.

I disturbi comportamentali, affettivi e progressivi del linguaggio sono tra i principali criteri clinici per la diagnosi di demenza fronto-temporale (1).

I segni extrapiramidali (acinesia, rigidità) vengono riportati maggiormente nelle fasi avanzate di malattia.

Obiettivo

E' stato quello di valutare se la precoce comparsa (entro 1 anno dall'esordio) di segni extrapiramidali in una popolazione di soggetti con diagnosi di demenza fronto-temporale secondo i criteri clinici di Lund e Manchester (1) fosse correlata ad una evoluzione più rapida di malattia.

Risultati

7 su 20 casi (35%) presentavano segni extrapiramidali precoci.

4 su 20 soggetti non sono più autonomi da un punto di vista motorio dopo circa 3 anni dall'esordio (2 di essi sono istituzionalizzati).

2 soggetti sono deceduti: 1 per cause improvvise dopo circa 2 anni dall'esordio; un altro dopo circa 5 anni di malattia.

L'esame autoptico in quest'ultimo caso ha evidenza accumolo diffuso di proteina tau fosforilata associato ad atrofia diffusa con perdita neuronale e gliosi senza permettere, tuttavia, un inquadramento nosografico preciso.

L'analisi genetica su linfociti del gene TAU non ha mostrato mutazione.

Conclusioni

Nella nostra casistica i soggetti con diagnosi di demenza fronto-temporale sporadica e precoce comparsa di parkinsonismo hanno presentato una maggiore gravità di malattia rispetto agli altri casi in cui tali disturbi non erano presenti così come, nello studio di Hodges (2) la demenza fronto-temporale associata a malattia del motoneurone, ha una minore sopravvivenza rispetto alle altre varianti cliniche (demenza semantica, afasia primaria progressiva, variante con disturbi comportamentali).

Tale osservazione clinica necessita di un ampliamento della casistica e possibilmente della conferma autoptica della diagnosi formulata in vita, per poter prendere in considerazione un'altra possibile variante fenotipica nell'ambito eterogeneo delle demenze fronto-temporale

Bibliografia

1) The Lund and Manchesters Groups. J Neurol Neurosurg Psychiatry 416-418, 2003

2) Hodges et al. Neurology, Vol 61,3,359-353,2003

LA STIMOLAZIONE DOPAMINERGICA DISCONTINUA NEL RATTO E' ASSOCIATA ALLA COMPARSA DI DISCINESIE E DI INCLUSIONI NEURONALI CHE DIPENDONO DALLA INTEGRITA' DEL LOCUS COERULEUS

F. Fulceri¹, P. Lenzi¹, A. Falleni¹, M. Ferrucci¹, P. Soldani¹, F. Fornai^{1,2}

¹ Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

² IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)

Le discinesie rappresentano una complicazione tardiva della Malattia di Parkinson (Mdp). Il meccanismo responsabile della comparsa delle discinesie è ancora sconosciuto, ma recenti evidenze suggeriscono l'importanza della sensitizzazione indotta dalla stimolazione dopaminergica (DA) ripetuta in maniera pulsatile, che coinvolge vari recettori per neurotrasmettitori/cotrasmettitori e alterazioni elettrofisiologiche dei neuroni postsinaptici striatali, che consistono in alterazioni a lungo termine dell'efficacia sinaptica, associate all'apprendimento motorio.

Nel presente studio abbiamo utilizzato un modello di Mdp unilaterale per investigare gli effetti comportamentali prodotti dalla stimolazione pulsatile di DA, ed i possibili correlati ultrastrutturali.

Abbiamo microinfuso la tossina monoaminergica 6-idrossidopamina (6-OHDA, 8 µg/ 4 ml in 0,01% di acido ascorbico) a livello del fascio mediano del proencefalo (MFB) sinistro di ratti a una velocità di 0,4 µl/min, più ridotta di quella usualmente impiegata nei protocolli sperimentali.

Inoltre, per stabilire il ruolo specifico dei terminali dopaminergici nell'insorgenza di movimenti anomali involontari (AIM) abbiamo somministrato desipramina (DMI, 25mg/kg), in modo da bloccare la penetrazione della 6-OHDA nei terminali noradrenergici, preservandoli dalla degenerazione indotta dalla neurotossina.

Infatti la perdita di assoni noradrenergici che provengono dal *locus coeruleus* sembra essere alla base di molti sintomi presenti in PD.

Pertanto, abbiamo confrontato una lesione dei soli terminali dopaminergici (DA) con una lesione anche dei terminali noradrenergici (DA+NA) nel determinare l'insorgenza e la severità degli AIMs indotta dalla stimolazione DA pulsatile ottenuta attraverso somministrazioni giornaliere di L-DOPA (10mg/kg)+carbidopa (2,5 mg/kg).

Quindi, gli striati di questi animali sono stati analizzati a livello ultrastrutturale.

Due settimane dopo l'infusione unilaterale di 6-OHDA, abbiamo misurato l'efficacia della lesione analizzando il "turning behaviour" in risposta alla somministrazione di apomorfina (50µg/kg) e abbiamo iniziato il trattamento giornaliero con L-DOPA per un totale di 20 somministrazioni.

Dopo ogni iniezione con L-DOPA, i ratti sono stati osservati per 2 ore in modo da registrare l'insorgenza di AIM.

Alla fine del trattamento gli animali sono stati sacrificati e gli striati processati per la microscopia elettronica per identificare correlati morfologici delle discinesie.

UNO STUDIO FINALIZZATO ALL'ANALISI STRUTTURALE DELLE INCLUSIONI NEURONALI UTILIZZANDO ELETTROFORESI BIDIMENSIONALE SU GEL E CHIMICA ANALITICA

F. S. Giorgi^{1,2}, **A. Cecchetti**¹, **C. Boccardi**³, **G. Lazzeri**¹, **M. Gesi**¹, **L. Murri**², **S. Ruggieri**^{4,5}, **F. Fornai**^{1,4}

¹ Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

² Dipartimento di Neuroscienze Sezione di Neurologia, Università di Pisa

³ IFC, CNR, Pisa

⁴ Laboratorio di Neurobiologia dei Disturbi del Movimento, IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)

⁵ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

La Malattia di Parkinson (MdP) è caratterizzata dalla massiva perdita neuronale nella Substantia Nigra pars compacta e nel locus coeruleus, e dalla contemporanea presenza di corpi di Lewy a nei neuroni sopravvissuti in questi due nuclei ed in altre sedi.

Recentemente sono state riprodotte sia in vivo che in vitro inclusioni intracellulari nei neuroni dopaminergici, che presentano notevole somiglianza istologica ed ultrastrutturale con i corpi di Lewy.

In particolare, recentemente abbiamo osservato che il trattamento di topi con dosi neurotossiche di metanfetamina (MA) o di metilene-dioxi-metanfetamina (MDMA) induce la comparsa di inclusioni nei neuroni nigrostriatali già dopo pochi giorni dal trattamento.

Tali inclusioni hanno lo stesso aspetto di quelle prodotte nel topo dopo trattamento con inibitori della funzione del sistema ubiquitina proteasoma (lactacistina) o dopo inibizione prolungata della catena respiratoria mitocondriale (MPTP, rotenone), e ricordano gli inclusi presenti nella Malattia di Parkinson.

Tali inclusi sono costituiti sia da strutture lipidiche che da proteine.

L'ipotesi corrente è che le proteine che compongono tali inclusi siano molecole alterate, sfuggite ai processi degradativi legati al sistema ubiquitina-proteasoma (un sistema cellulare specificamente deputato a tale funzione).

In questo studio abbiamo validato ed utilizzato un modello *in vitro* caratterizzato dall'esposizione di cellule PC12 a dosi sub-tossiche di MDMA.

Le cellule PC12 sono caratterizzate dalla presenza di tutti gli enzimi coinvolti nella sintesi di dopamina, e rappresentano un semplice modello sperimentale comunemente utilizzato per testare *in vitro* gli effetti di tossine dopaminergiche.

Abbiamo dimostrato che l'esposizione delle cellule PC12 alla concentrazione di 100 μ M di MDMA per 72 h è il protocollo più idoneo ad indurre la comparsa di un numero significativo di inclusi per cellula, in assenza di morte cellulare significativa.

Tali inclusi sono stati analizzati sia da un punto di vista morfologico che ultrastrutturale.

In una serie successiva di esperimenti, cellule PC12 che erano state sottoposte allo stesso tipo di trattamento con MDMA sono state utilizzate per analisi proteomica e spettroscopica.

In particolare, cellule di controllo o esposte a MDMA 100 μ M per 72h sono state sottoposte a lisi cellulare per estrazione delle proteine.

Il lisato è stato sottoposto ad elettroforesi bi-dimensionale.

Con tale metodica vengono ottenuti gel elettroforetici contenenti "spot" la cui posizione nelle 2 coordinate del gel è presumibilmente correlata alla specifica struttura proteica, e la cui intensità è proporzionale alla quantità relativa di tale proteina nel campione di lisato.

Dal confronto di gel ottenuti da lisati di cellule esposte a MDMA rispetto a cellule di controllo sono stati selezionati più di 100 "spots" di proteine la cui intensità era significativamente maggiore nei lisati di PC12 trattate rispetto alle cellule di controllo.

Su tali spots è stata effettuata spettroscopia di massa, per definirne la composizione proteica.

ANALISI POSTURALE E VALUTAZIONE COGNITIVA A CONFRONTO IN SOGGETTI CON MALATTIA DI PARKINSON

**M. Guidi¹, S. Fioretti³, S. Paolini¹, L. Paciaroni¹, L. Ladislao³, M. Scocco³,
G. Ghetti², M. Haghighi¹**

¹ U.O. Neurologia - INRCA, Ancona

² Laboratorio di postura e analisi del movimento - INRCA, Ancona

³ Dip. Elettromagnetismo e Bioingegneria, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Le funzioni cognitive assegnate genericamente al lobo frontale svolgono un ruolo determinante nel controllo della postura.

Nella malattia di Parkinson (MP) modifiche posturali e del suo controllo e una compromissione cognitiva vengono spesso descritte nelle fasi medio-avanzate di malattia; entrambi questi aspetti non rispondono al trattamento con levodopa.

Vi sono dati recenti che mettono in evidenza come alcuni parametri posturali ottenuti con posturografia statica e alcuni tratti del profilo neurocognitivo studiati con un'approfondita batteria testistica siano alterati fin dalle fasi iniziali di malattia.

Quali sono però gli aspetti che legano le funzioni cognitive a quella motoria? Come è possibile studiare e quali sono gli strumenti più adatti per una valutazione oggettiva del rischio cadute?

Seppure vi siano possibilità di valutazione clinica, morfologica e funzionale in grado di avere una certa accuratezza diagnostica, l'esame posturale statico, adottato fin dalle fasi iniziali, consente di esprimere un giudizio sulla diagnosi differenziale tra i diversi parkinsonismi, definire in modo non invasivo il rischio cadute, comprendere i meccanismi neurofisiopatologici e valutare nel tempo l'efficacia di strategie terapeutiche diverse (farmacologiche, cognitive, riabilitative).

Obiettivo

E' stato quello di indagare sull'esistenza di possibili correlazioni tra aspetti cognitivi e mantenimento della postura così come è evidenziabile tramite posturografia ortostatica.

Metodi

Si è utilizzato l'esame di posturografia ortostatica della durata di 60 secondi nelle due condizioni di occhi-aperti e occhi-chiusi, prima e dopo la somministrazione di levodopa dispersibile, in 25 soggetti parkinsoniani non dementi che si sono presentati in modo sequenziale al nostro ambulatorio.

È stata eseguita una intervista ed una valutazione clinica mediante scale di disautonomia (UPDRS e H-Y). Successivamente i pazienti venivano sottoposti ad un'ampia batteria di test psicometrici.

Numerosi parametri posturografici sono stati estratti dall'analisi del centro di pressione registrato mediante piattaforma dinamometrica impiegando approcci classici (descrittivi) e strutturali (basati su modelli matematici).

Si è focalizzata l'attenzione su quei parametri posturografici caratterizzati da una maggiore ripetibilità intra-soggettiva.

Conclusioni

Una compromissione selettiva di alcune funzioni cognitive risulta spesso presente anche in pazienti ad uno stadio iniziale o intermedio di malattia senza che si possa definire tale quadro come demenza.

L'analisi posturografica statica è in grado di identificare parametri affidabili nello studio della stabilità del sistema "postura" e sulle sue capacità di compenso. I risultati confermano una correlazione tra le prestazioni in alcuni test indaganti le funzioni esecutive e i parametri posturali.

Il trattamento in acuto con levodopa non modifica in senso migliorativo alcuni parametri posturali, suggerendo un coinvolgimento allargato della patologia a sistemi quali quello noradrenergico, colinergico e serotoninergico.

L'utilizzo di esami non invasivi e di facile applicabilità come una valutazione cognitiva mirata e l'esame posturografico statico permette di avere indici di funzionalità del sistema cognitivo e posturale.

Questo potrebbe consentire l'avvio a trattamenti sia cognitivi che riabilitativi su soggetti a rischio, al fine di prevenire e ritardare le complicanze dovute all'aggravarsi della patologia.

ANALISI MUTAZIONALE DEL GENE PINK1 IN UNA VASTA CASISTICA DI PAZIENTI ITALIANI

T. Ialongo¹, **R. Marongiu**², **F. Soleti**¹, **S. Michiorri**², **D. Ghezzi**³, **B. Garavaglia**³, **G. Pezzoli**⁴, **S. Goldwurm**⁴, **L. Brusa**⁵, **M. Tinazzi**⁶, **P. Barone**⁷, **P. Cortelli**⁸, **U. Bonuccelli**⁹, **M. C. Altavista**¹⁰, **P. Martinelli**¹¹, **B. Dallapiccola**², **A. Albanese**¹², **E. M. Valente**², **A. R. Bentivoglio**¹

¹ Istituto di Neurologia, Università Cattolica, Roma

² IRCCS CSS, Istituto Mendel, Roma

³ Unità di Neurogenetica molecolare, Istituto Neurologico Nazionale "Carlo Besta", Milano

⁴ Centro Parkinson, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

⁵ Clinica Neurologica, Università di Roma Tor Vergata

⁶ Unità Operativa di Neurologia, Azienda Ospedaliera, Verona

⁷ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università "Federico II", Napoli

⁸ Clinica Neurologica, Università di Modena

⁹ Clinica Neurologica, Università di Pisa

¹⁰ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Ospedale San Filippo Neri, Roma

¹¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

¹² Prima Divisione di Neurologia, Istituto Neurologico Nazionale "Carlo Besta", Milano

La malattia di Parkinson (MP) è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera.

La maggior parte dei casi di MP sono sporadici, ma l'identificazione di un numero sempre maggiore di geni responsabili di forme familiari ha fornito un importante aiuto nella conoscenza dei meccanismi eziopatogenetici di tale malattia.

Circa un anno fa sono state riportate due mutazioni in omozigosi nel gene PINK1, codificante una chinasi a localizzazione mitocondriale, in tre famiglie europee consanguinee che presentavano un parkinsonismo a trasmissione autosomica recessiva ad esordio giovanile.

Successivamente altre famiglie con mutazioni nel gene PINK1 sono state individuate in diverse zone del mondo. Al fine di valutare meglio la prevalenza di mutazioni del gene PINK1 nella popolazione italiana sono stati analizzati 860 pazienti affetti da malattia di Parkinson sporadica e familiare ad esordio sia giovanile (sotto i 50 anni) che tardivo.

Tutti i pazienti analizzati afferivano a centri italiani specializzati nella diagnosi e cura della MP.

L'età media all'esordio era di 50 ± 8.6 anni.

La ricerca di mutazioni in tutti gli 8 esoni e nelle giunzioni esone-introne del gene PINK1 nei suddetti 860 pazienti ha portato i seguenti risultati:

1) tre pazienti sono portatori della mutazione in omozigosi o eterozigosi composta.

Questi pazienti non riferivano familiarità per MP, l'età media all'esordio era di 38 ± 1 anni, il fenotipo era caratterizzato da una sintomatologia parkinsoniana relativamente 'benigna' e a progressione lenta (in on state dopo diversi anni di malattia tutti i pazienti sono autosufficienti nelle attività della vita quotidiana), eccellente risposta alla levodopa anche dopo diversi anni dall'esordio, frequente comparsa di ipercinesie causate da levodopa;

2) dodici pazienti sono risultati portatori di singole mutazioni in eterozigosi.

In questi pazienti, l'età media all'esordio della sintomatologia era di 48 ± 7.8 anni (range 37-67), tutti i pazienti presentavano un classico fenotipo parkinsoniano, talvolta indistinguibile dalla MP idiopatica, con asimmetria all'esordio, rara comparsa all'esordio di sintomi atipici, buona risposta alla levodopa e presenza di discinesie indotte da levodopa.

Al fine di valutare il valore eziopatogenetico delle mutazioni in eterozigosi sono stati analizzati 300 controlli sani: solo in due casi si è riscontrata una singola mutazione in eterozigosi.

L'identificazione di un più alto numero di pazienti (1,4 %) rispetto ai controlli (0,6 %) portatori di una mutazione in eterozigosi supporta l'ipotesi che l'aploinsufficienza di PINK1 possa rappresentare un fattore di suscettibilità per la MP sporadica.

PRIMA ESPERIENZA ITALIANA CON INFUSIONE DUODENALE CONTINUA DI LEVODOPA/CARBIDOPA

I. U. Isaías^{1,2}, M. Canesi¹, E. Ursino⁴, M. Barichella¹, R. Cilia^{1,2}, M. Zini^{1,2}, L. Lopiano³, G. Pezzoli¹, A. Antonini¹

¹ Centro Parkinson ICP, Milano

² Neurologia, Università Milano - Bicocca

³ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

⁴ Neurologia, Ospedale di Alessandria

Obiettivo

Riportiamo la prima esperienza italiana nel trattamento di pazienti con malattia di Parkinson (Mdp) con infusione duodenale di levodopa/carbidopa (Duodopa®), determinante una stimolazione dopaminergica continua (SDC).

Metodi

Abbiamo trattato con Duodopa quattro pazienti con Mdp avanzata con fluttuazioni motorie di grado severo, periodi protratti di "off" e discinesie.

Per la valutazione del beneficio clinico di questo nuovo trattamento sono stati utilizzati la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ed il Parkinson's Disease Quality of Life questionnaire (PDQ-39).

Risultati

Già dopo quattro giorni di infusione continua i pazienti hanno riferito un miglioramento globale della qualità della vita ed una riduzione del numero e della durata dei periodi di "off".

La velocità media di infusione della levodopa è stata di 32 mg/ora, iniziando alle ore 7 del mattino fino alle ore 11 della sera.

Il punteggio PDQ-39 si è significativamente ridotto con una differenza nel median summary index del 15%, calcolato con la seguente formula: somma dei punteggi/4 (max punteggio per domanda) x numero di domande.

La frequenza dei periodi di "off" si è ridotta da una media di 7 al giorno ad una di 3.

E' stato possibile inoltre superare tali periodi di "off" con un bolo extra di levodopa duodenale, efficace mediamente a distanza di 40 minuti.

Per superare i periodi di "off" durante la giornata è stato necessario somministrare una media di 3 dosi extra di levodopa in bolo duodenale (esclusa la dose del mattino).

I punteggi UPDRS nelle parti I, II e IV hanno mostrato un significativo miglioramento, mentre la parte III non è cambiata significativamente.

Discussione e conclusioni

L'obiettivo è di mantenere la concentrazione di levodopa nel plasma più costante possibile.

I nostri risultati dimostrano, in accordo con studi precedenti, che la SDC può essere raggiunta già dopo pochi giorni a che una finestra terapeutica può essere identificata persino in pazienti con Mdp molto complicata.

Inoltre questa tecnica determina un abbassamento dei punteggi della scala UPDRS, specialmente in molti items importanti quali la durata dei periodi di "off", la deambulazione e la soddisfazione nelle funzioni globali, come espresso dalla PDQ-39.

Secondo la nostra esperienza preliminare l'infusione di duodopa dovrebbe essere considerata, così come la DBS e l'infusione continua di apomorfina, una risorsa preziosa da utilizzare in ultima battuta nel trattamento della Mdp.

DANNO DOPAMINERGICO STRIALE IN PAZIENTI CON PARKINSONISMO GENETICO PARK8 E PARK2: STUDIO COMPARATIVO CON 123I-IOFLUPANO-SPECT

I. U. Isaias^{1,2,4}, R. Benti³, S. Goldwurm¹, M. Zini^{1,2}, R. Cilia^{1,2}, S. Hesse⁴, J. Schwarz⁴, C. Ferrarese², V. Bonifati⁵, G. Pezzoli¹, A. Antonini¹

¹ Centro Parkinson, ICP Milano

² Neurologia, Università Milano - Bicocca

³ Medicina Nucleare, IRCCS Ospedale Maggiore, Milano

⁴ Neurologia e Medicina Nucleare, Università di Lipsia

⁵ Dipartimento di Genetica Clinica, Erasmus MC Rotterdam

Obiettivo

Abbiamo usato la SPECT con 123I-ioflupano per caratterizzare il danno dopaminergico striatale nelle due forme più comuni di parkinsonismo geneico: *Park 2* e *Park 8*.

Abbiamo confrontato i dati con quelli di un gruppo di pazienti con malattia di Parkinson idiopatica (IPD) negativi per entrambe le forme genetiche

Metodi

Abbiamo studiato con SPECT e 123I-ioflupano 6 pazienti con parkinsonismo portatori di una mutazione nel gene *Park 2* (cromosoma 6q25.2-27) e 7 pazienti con mutazione nel gene *Park 8* (cromosoma 12p11.21).

Abbiamo confrontato i dati con un gruppo di controllo di 18 pazienti senza mutazioni negli stessi loci. Il gruppo *Park 2* consisteva di 6 pazienti (3m; 3f): età media 48,09 anni ($\pm 15,09$ sd); durata malattia 15,5 anni ($\pm 6,65$ sd); UPDRS III score motorio 27,5 ($\pm 17,67$ SD).

Il gruppo *PARK 8* consisteva di 7 pazienti (4m; 3f): età media 62,15 anni ($\pm 11,95$ SD); durata malattia 9,57 anni ($\pm 3,5$ SD); UPDRS III score motorio 20,71 ($\pm 11,44$ SD).

Il gruppo di controllo IPD consisteva di 18 pazienti (6m; 12f): età media 60,39 ($\pm 9,94$ SD); durata malattia 8,5 ($\pm 5,2$ SD); UPDRS III score motorio 21,70 ($\pm 9,17$ SD).

I dati sono stati confrontati con analisi della varianza (ANOVA) usando la variabile "durata malattia" come covariata.

La captazione del ¹²³Iioflupano è stata calcolata per il nucleo caudato e putamen usando la regione occipitale come referenza.

Risultati

Non abbiamo trovato differenze tra i gruppi *Park 2* - *Park 8* e IPD in tutti gli items studiati.

In particolare erano comparabili i valori di captazione nel putamen e nel caudato così come gli indici di asimmetria e i rapporti putamen/caudato tra i gruppi.

Discussione e Conclusioni

Nel nostro studio non c'erano differenze nella captazione del 123I-ioflupano tra pazienti con parkinsonismo genetico e sporadico IPD.

Per altro non abbiamo potuto confermare che la mutazione del gene *parkin* sia associata ad una denervazione più diffusa e marcata.

Al contrario abbiamo dimostrato come lo stesso grado di degenerazione del trasportatore della dopamina sia in pazienti *Park 2* che *Park 8* con asimmetrie di captazione consistenti con il grado di asimmetria clinica.

I nostri risultati suggeriscono che non ci sono differenze di danno neuronale tra le due forme di parkinsonismo genetico.

VALUTAZIONE DEI MARCATORI LIQUORALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON, NEL COMPLESSO PARKINSON-DEMENZA E NELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY

A. Lanari, L. Vaianella, E. Saggese, L. Pierguidi, W. Di Iorio, A. Rossi, P. Calabresi, L. Parnetti

Clinica Neurologica, Università di Perugia

Background e obiettivi

La demenza a corpi di Lewy (LBD) risulta essere la seconda causa di demenza degenerativa nella popolazione anziana in quanto la sua prevalenza è intorno al 15%.

Caratteristiche cliniche e neuropatologiche simili si possono riscontrare nella LBD e nella demenza in corso di malattia di Parkinson (PDD).

La definizione arbitraria di "un anno" è stata fino ad oggi utilizzata per differenziare queste due entità cliniche: si parla di LBD infatti quando al quadro extrapiramidale si accompagna, entro un anno, il deterioramento cognitivo, mentre si definisce complesso Parkinson-Demenza quel quadro di demenza che compare almeno dopo un anno dall'inizio della PD. I criteri diagnostici per la LBD presentano una elevata specificità, ma una bassa sensibilità. Studi post-mortem hanno dimostrato che nei cervelli di pazienti con diagnosi clinica di LBD sono spesso presenti anche grovigli neurofibrillari (NFT), caratteristici della malattia di Alzheimer (AD). Non è ancora chiaro se la LBD rappresenti un'entità a se stante e distinta dal PD, una variante dell' AD o un continuum tra le due patologie; a questo va aggiunto che la quota di pazienti affetti da PD che va incontro a demenza si attesta intorno al 40%.

Materiali e metodi

Viene qui riportata la nostra esperienza relativa ad una serie consecutiva di pazienti afferiti al Centro Disturbi della Memoria e al Centro Disturbi del Movimento affetti da LBD, PDD e PD sottoposti routinariamente a valutazione clinica, neuropsicologica e dosaggi liquorali del frammento 1-42 della proteina amiloide (A 42), della tau totale (t-tau) e della tau iperfosforilata (p-tau) (metodo ELISA, Innogenetics, Gent, Belgium).

Risultati

In tabella vengono riportati i valori medi \pm DS e le mediane dei marcatori nei tre gruppi esaminati. Da esse emerge che il gruppo PD presenta valori normali di tutti e tre i marcatori, mentre la LBD mostra i valori più bassi di A 42.

	A -42 pg/ml	t-tau pg/ml	p-tau pg/ml
PD	750 \pm 182 783	162 \pm 62 168	38 \pm 9 38
PDD	628 \pm 266 713	253 \pm 127 229	60 \pm 32 44
LBD	381 \pm 205 a,b 320	508 \pm 380 a,b 455	55 \pm 30 b,c 50

a: PD vs LBD $p < 0.001$; b: PDD vs LBD $p > 0.05 < 0.10$; c: PD vs LBD $p < 0.002$

Valutando la correlazione tra biomarkers e durata di malattia, si è osservata un'associazione positiva sia della t-tau che della p-tau solo nel gruppo PDD.

Considerando i rapporti dei marcatori (A 42/t-tau, A 42/p-tau, t-tau/p-tau) la migliore differenziazione tra PDD ed LBD viene raggiunta dal rapporto t-tau/p-tau ($p < 0.05$).

Conclusioni

Dai nostri dati sembra emergere che la PDD sia un'entità diversa dalla LBD, caratterizzata, rispetto a quest'ultima, da livelli più alti di t-tau e più bassi di p-tau.

In tal senso il rapporto t-tau/p-tau è quello che meglio discrimina PDD da LBD.

FORMAZIONE DI INCLUSIONI NEURONALI INDOTTA IN COLTURE PRIMARIE DI NEURONI GABAERGICI DALLA DOPAMINA (DA)

G. Lazzeri¹, **P. Lenzi**¹, **M. Ferrucci**¹, **M. Gesi**¹, **V. Bruno**², **S. Ruggieri**^{2,3},
A. Paparelli¹, **F. Fornai**^{1,2}

¹ Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

² IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)

³ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

Obiettivo

Recenti studi hanno dimostrato che i derivati anfetaminici: metanfetamina e metilendiossimetanfetamina (MA e MDMA), producono inclusioni cellulari simili a quelle che si hanno nelle malattie neurodegenerative caratterizzate da disturbi del movimento.

Studi *in vivo*, hanno dimostrato la presenza di tali alterazioni morfologiche nei neuroni GABAergici. Queste inclusioni risultano costituite da materiale proteico immunopositivo per una varietà di antigeni appartenenti al sistema ubiquitina-proteasoma (UP), suggerendo che la neurotossicità indotta dai derivati anfetaminici coinvolge il sistema UP.

I dati ottenuti *in vivo* hanno dimostrato che sia la MA che l'MDMA inducono formazione di inclusioni neuronali nello striato solo in presenza di terminali dopaminergici nigrostriatali.

Nel presente studio abbiamo analizzato *in vitro* su colture primarie di neuroni striatali, gli effetti indotti da MA e dopamina (DA), valutando la correlazione tra la morte cellulare e la formazione di inclusi.

Metodi

A tale scopo, colture primarie striatali ottenute da embrioni di topo E14, sono state trattate con varie dosi di DA (10 μ M- 1 mM), sia da sola che in presenza di antagonisti dopaminergici e con varie dosi di MA.

Risultati

I risultati ottenuti hanno dimostrato che la MA non è in grado di produrre inclusioni nelle cellule GABAergiche, mentre la loro esposizione a varie dosi di DA, ha determinato la formazione di inclusi e l'insorgenza di morte cellulare.

La contemporanea somministrazione di DA e DA antagonisti riduce questi effetti.

Questi risultati indicano che i derivati anfetaminici *in vitro* determinano sia corpi inclusi che morte cellulare solo in cellule che producono DA, quando invece vengono somministrati a neuroni GABAergici diventano inefficaci, mentre lo stesso effetto può essere riprodotto con DA e ridotto con DA antagonisti con una differente curva dose-risposta.

Questi dati rappresentano un'ulteriore evidenza della potenziale tossicità della DA indicandoci il ruolo chiave della DA nel determinare un'azione tossica anche per quei neuroni che non producono DA, ma che esprimono i recettori per questo neurotrasmettitore.

UN CASO DI SINDROME COREICA ASSOCIATO A NEUROSIFILIDE

C. Logi¹, A. Nuti¹, P. Del Dotto¹, C. Tessa², U. Bonuccelli³

¹ U.O.C. Neurologia, Ospedale della Versilia, Camaiore

² U.O. Radiologia, Ospedale della Versilia, Camaiore

³ U.O.C. Neurologia, Ospedale della Versilia, Camaiore e Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

Oggetto

La sifilide rappresenta ancora oggi un problema medico significativo soprattutto nei paesi in via di sviluppo, e la sua associazione all'infezione da HIV è la ragione di una crescente casistica.

Le forme cliniche più precoci sono l'interessamento meningeo e quello meningo-vascolare, le più tardive la forma paretica e tabetica; tuttavia lo spettro clinico può essere variabile soprattutto in pazienti con infezione da HIV.

Si riporta il caso di una paziente HIV negativa con neurosifilide e movimenti coreici.

Materiali e metodi

Una femmina di 70 anni è giunta alla nostra osservazione per la comparsa di movimenti involontari circa 6 mesi prima.

L'anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota risultavano negative per patologie di interesse neuropsichiatrico.

La paziente non riferiva l'assunzione di psicofarmaci nel periodo precedente la comparsa dei sintomi.

L'esame obiettivo neurologico mostrava movimenti involontari di tipo coreico al tronco ed ai quattro arti ed una deambulazione eseguita a basi allargate.

I test genetici effettuati per Corea di Huntington ed Atassia Spinocerebellare di tipo 3 sono risultati negativi.

E' stata eseguita un'estesa valutazione clinica, laboratoristica e strumentale, volta ad escludere cause secondarie di corea, in particolare la ricerca degli acantociti nel sangue periferico e la sierologia per HIV sono risultate negative, mentre Treponema Pallidum Hemoagglutination (TPHA) e Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test (FTA ABS) su siero erano positivi.

La Risonanza Magnetica (RM) dell'encefalo con Gadolinio mostrava un'ipointensità in T2 dei nuclei lenticolari e della testa del nucleo caudato, mentre la RM del midollo spinale in toto non presentava nessuna anomalia di segnale.

L'esame del liquor aveva evidenziato pleiocitosi (44cell/mm³, v.n.: 0-5 cell/mm³), incremento delle proteine (90 mg/dl v.n.: 36-54 mg/dl), presenza di bande oligoclonali e positività del FTA ABS.

La paziente è stata trattata con benzilpenicillina alla dose di 24.000.000 U/die.

Discussione

Nella letteratura recente sono stati riportati solamente sei casi di sifilide nervosa associata ad un danno dei gangli della base e cinque di questi presentavano una concomitante infezione da HIV.

Nell'unico caso riportato HIV negativo i movimenti involontari erano il sintomo d'esordio, come nel nostro caso, tuttavia si trattava di un'emisindrome coreica sinistra associata ad emiparesi, mentre la nostra paziente presentava una corea generalizzata.

Conclusioni

Questo caso suggerisce di considerare la neurosifilide nella diagnosi differenziale delle sindromi coreiche anche nei pazienti immunocompetenti.

FOLLOW-UP DI ALCUNI CASI DI ATROFIA DENTATO RUBRO PALLIDO LUSIANA PROVENIENTI DA UN'AREA CIRCOSCRITTA DELLA PROVINCIA DI TRAPANI

I. Lupo², P. Mangiapane², G. Savettieri², P. Soliveri¹, F. Villani¹, C. Gellera¹, F. Girotti¹

¹Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta", Milano

²Istituto di Neuroscienze, Università di Palermo

L'atrofia dentato-rubro-pallido (DRPLA) è una malattia neuro-degenerativa ereditaria a trasmissione autosomica dominante, determinata da un'espansione del trinucleotide CAG sul braccio corto del cromosoma 12 compresa tra 49 e 75.

E' descritto un ampio spettro di manifestazioni cliniche con quadri di mioclono-epilessia nelle forme ad esordio infanto-giovanile, e quadri con atassia e coreoatetosi nelle forme ad esordio adulto.

Abbiamo seguito per quattro anni la prima famiglia italiana descritta con DRPLA ed un altro paziente senza legami di parentela anch'esso originario dello stesso paese nella provincia di Trapani.

Erano presenti sei individui affetti.

Cinque ad esordio adulto (> 40 anni) ed uno ad esordio giovanile (<21 anni).

Nel caso giovanile la malattia era iniziata a 18 anni con instabilità dell'equilibrio ed incoordinazione motoria e a 22 anni erano comparse crisi generalizzate tonico-cloniche.

All'età di 25 anni il paziente era gravemente atassico ed incapace di camminare e mantenere la stazione eretta, gravemente decaduto sul piano cognitivo ed erano presenti mioclonie attivate dal movimento.

L'evoluzione negli anni è stata verso lo sviluppo di uno stato acinetico rigido con mioclonie.

Gli altri casi ad esordio mostravano un fenotipo simile a quello rilevato nella malattia di Huntington caratterizzato da moderata acinesia, ipercinesie coreiche, decadimento cognitivo associato ad unamoderata instabilità atassica.

In due pazienti si associavano sporadiche crisi epilettiche generalizzate ed in altri due erano segnalate turbe comportamentali rappresentate da impulsività ed irritabilità.

L'evoluzione clinica era relativamente benigna malgrado la lunga durata di malattia ed i pazienti conservavano una discreta autonomia motoria anche a molti anni dall'esordio.

La RM dell'encefalo mostrava atrofia corticale diffusa cerebellare e sovratentoriale e senza specifiche alterazioni di segnale.

Sono in corso i controlli della RM a distanza di quattro anni dal primo esame.

LA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO NELLA MALATTIA DI PARKINSON: EFFETTI SUI DISTURBI DEL SONNO E DEL RITMO SONNO-VEGLIA

F. Mancini¹, **R. Zangaglia**¹, **M. Ossola**¹, **R. Manni**², **E. Martignoni**³,
G. Nappi⁴, **C. Pacchetti**¹

¹ Unità Malattia di Parkinson e Disordini del Movimento, IRCCS C. Mondino, Pavia

² Unità Medicina del Sonno, IRCCS C. Mondino, Pavia

³ Università di Novara

⁴ Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza"
e IRCCS C. Mondino, Pavia

I disturbi del sonno e del ritmo sonno-veglia sono tra le complicanze non motorie più frequenti della Malattia di Parkinson (PD) e consistono nella maggior parte dei casi in sonno frammentato, disturbi della fase REM (RBD) e sonnolenza diurna.

La stimolazione cerebrale profonda del Nucleo Subtalamico (STN DBS) ha dimostrato di essere efficace nel contribuire al miglioramento della disabilità motoria della PD.

Studi precedenti hanno mostrato che la qualità del sonno migliora dopo la DBS grazie ad un miglioramento delle prestazioni motorie, ma non si osservano variazioni degli RBD.

Lo scopo di questo studio è quello di valutare gli effetti della DBS del STN sulla qualità del sonno nella PD.

Materiali e metodi

Un questionario sui disturbi del sonno nella Malattia di Parkinson (QDSMMP 2001 -Pavia), costituito da domande a risposta multipla ed un'intervista strutturata sul sonno, è stato somministrato a 60 pazienti con DBS dei STN, prima dell'intervento e 6 mesi, 1 e 2 anni dopo.

Gli RBD sono stati diagnosticati in accordo con i criteri diagnostici dell'International Classification of Sleep Disorders.

Risultati

Dopo l'intervento, la qualità del sonno, in termini di durata complessiva, tempo di addormentamento e numeri di risvegli, è significativamente migliorata nell'80 % dei pazienti, come rilevato per tutta la durata dello studio.

Stesso andamento è stato per la sonnolenza diurna.

La frequenza degli RBD, invece, è apparsa significativamente ridotta nei primi sei mesi, mentre è gradualmente tornata ai livelli basali ai controlli a 1 e 2 anni dall'intervento.

Discussione

I risultati di questo studio indicano che la DBS dei STN è efficace nel migliorare i disturbi del sonno dovuti alla disabilità motoria, ma non influisce sugli RBD, indicando un loro possibile diverso meccanismo eziopatogenetico.

IL TRATTAMENTO INTEGRATO COMPLESSO IN DAY HOSPITAL RIABILITATIVO NELLE MALATTIE EXTRAPIRAMIDALI. UN DISEGNO O UN'UTOPIA?

P. Marano¹, F. Capodiecì¹, M. Seminara², G. F. Megna³

¹ *Unità Operativa di Riabilitazione, Casa di Cura Villa dei Gerani, Catania*

² *Presidio Riabilitativo F.lli Pecorino e Paternò ODA, Catania*

³ *Cattedra di Medicina Fisica e Riabilitazione - Università di Bari*

Le malattie extrapiramidali costituiscono, nel novero delle malattie neurologiche, patologie ad andamento progressivo degenerativo a carattere altamente invalidante.

Diventa quindi necessario fare il punto sulla situazione farmacologico-riabilitativo-assistenziale di questi pazienti, spesso assistiti presso strutture non idonee ed in maniera assai approssimativa, senza alcuna possibilità di controllo e verifica.

Sulla scorta di quanto avviene sul territorio nazionale abbiamo messo a punto un modello di trattamento integrato che vede l'ammalato extrapiramidale al centro di una equipe multidisciplinare che lo inquadri non solo da un punto di vista motorio, ma anche da un punto di vista cognitivo, farmacologico, psicologico, sociale, neurochirurgico funzionale.

Tutto ciò si è reso possibile grazie all'intervento mediante il Day Hospital riabilitativo portato a buon fine così come dettato dalle linee guida Ministeriali per la riabilitazione del 1998.

Il progetto Day Hospital offre la possibilità all'ammalato di essere seguito in maniera completa in diverse fasi della giornata e osservato nelle sue fluttuazioni sia motorie che cognitive e permette al personale tutto di formare ed informare oltre il paziente anche il caregiver.

Bisogna dividere il trattamento in più obiettivi: assistenziale, riabilitativo.

Nel primo è necessario che vengano effettuati, prima durante e dopo il trattamento, controlli clinici, neuropsicologici e diagnostico-strumentali atti a chiarire perplessità sintomatologiche.

Nel secondo invece, in base allo stadio di malattia, verranno considerate le singole disabilità che ogni paziente presenta al fine di correggere e provvedere ad un riaddestramento delle funzioni motorie.

All'interno del progetto grande rilevanza deve essere data al momento dei pasti che, oltre ad essere valutati nella loro consistenza, qualità e quantità da logopedista e dietista, dovranno essere somministrati alla loro presenza valutando attentamente il problema disfagia.

Anche la collaborazione con la figura del tecnico ortopedico che studia la possibilità di realizzazione di ausili fondamentali per la mobilità e per l'indipendenza.

Di rilevanza fondamentale per una migliore prognosi sia *quoad vitam* che *quoad valetudinem* sarà la prevenzione delle cadute e delle malattie intercorrenti.

Con un progetto così realizzato si può ipotizzare una corretta risoluzione di tutte le problematiche inerenti la "gestione" del parkinsoniano da parte del caregiver.

In ambito di economia sanitaria invece, tale protocollo, apparentemente più costoso, limiterebbe in maniera assai cospicua, sull'aggravio di spesa farmacologica e riabilitativa realizzata, in maniera costante, a livello ambulatoriale.

Basterebbe soltanto effettuare due cicli di circa 24 sedute in day hospital a ridurre drasticamente tali capitoli di spesa.

IN CHE MISURA LE CELLULE PC12 RAPPRESENTANO UN MODELLO SPERIMENTALE UTILE PER LE CELLULE CATECOLAMINERGICHE IN VIVO

G. Mauceli¹, A. Falleni¹, F. Fulcieri¹, P. Lenzi¹, G. Lazzeri¹, A. Pellegrini¹, F. Fornai^{1,2}

¹ *Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa*

² *Laboratorio di Neurobiologia dei Disturbi del Movimento, IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)*

La linea cellulare PC12 viene utilizzata come modello sperimentale per comprendere i meccanismi fisiologici, biochimici e molecolari alla base dei processi degenerativi delle cellule catecolaminergiche.

Le cellule PC12 sono ritenute attualmente un valido sistema di previsione degli effetti indotti da un dato trattamento in vivo, nonostante alcune caratteristiche della loro fisiologia cellulare le diversifichino dalle cellule catecolaminergiche.

Infatti il trattamento delle cellule PC12 con basse dosi di L-DOPA (agente antiparkinsoniano) produce morte cellulare, mentre alte dosi in vivo non inducono danni cellulari.

L'obiettivo della presente indagine, è di caratterizzare dal punto di vista ultrastrutturale e biochimico le cellule PC12 per comparare tale sistema con le cellule catecolaminergiche della midollare del surrene e del sistema nervoso centrale in condizioni basali e dopo specifici stimoli.

I dati ottenuti sulle PC12 mostrano che i granuli secretori elettrodensiti sono in numero inferiore rispetto a quelli presenti nelle cellule della midollare del surrene e che corrispondono morfologicamente a quelli noradrenergici non essendo rilevabili nelle PC12 granuli morfologicamente simili a quelli ad adrenalina.

Se confrontiamo questi dati morfologici con le misure biochimiche, troviamo che l'adrenalina non è rilevabile nelle PC12 mentre la dopamina (DA) è presente al pari della noradrenalina (NA).

Inoltre la L-DOPA, di solito non presente né nella midollare del surrene né nei neuroni dopaminergici, si trova in alte concentrazioni nelle PC12.

In effetti DA non è rilevabile nella midollare del surrene e i neuroni dopaminergici non posseggono mai contemporaneamente NA e L-DOPA.

Il basso numero di granuli e il pattern del contenuto delle catecolamine nelle PC12 è probabilmente dovuto a:

- 1) Un anomalo complesso enzimatico per la biosintesi delle catecolamine.
- 2) Presenza del trasportatore di monoamine VMAT1 e non VMAT2.
- 3) Bassa quantità di trasportatori di DA e NA e scarso contenuto di enzimi che degradano le catecolamine.

Queste differenze presenti in condizioni basali, determinano nelle PC12 bassi livelli di catecolamine nei granuli e alta concentrazione di DA citosolica, tossica per la cellula.

In presenza di agenti inducenti il rilascio di catecolamine (es. derivati anfetaminici) queste differenze diventano drammatiche come noi dimostriamo paragonando gli effetti biochimici e ultrastrutturali prodotti dalle anfetamine nelle cellule PC12, nella midollare del surrene e nei terminali nervosi catecolaminergici.

I dati che stiamo ottenendo rappresentano un approccio comparativo per definire la biologia cellulare delle PC12 e reconsiderarle modello valido per studiare in vivo la fisiologia delle cellule catecolaminergiche.

Tale comparazione suggerisce cautela nel considerare dati patologici in vivo basandosi sugli effetti in vitro.

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E DELL'AFFIDABILITA' DI UN ACCELEROMETRO ELETTRONICO (ACTIMOTION®) PER LA REGISTRAZIONE DELLE VARIAZIONI DEL MOVIMENTO IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON CON FLUTTUAZIONI ON/OFF

G. Meco¹, **R. Capra**², **M. Jacono**², **P. Ferrazza**³, **F. Barattini**⁴, **F. Capria**⁴

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

² Centro di Bioingegneria dell'Ospedale La Colletta Arenano, Genova

³ Fondazione Biomedica Europea, Roma

⁴ Opera Research, Genova

Premessa

Il monitoraggio quali-quantitativo delle fluttuazioni on/off a cui è sottoposto il paziente parkinsoniano, pur essendo un elemento indispensabile per valutare l'evoluzione della patologia, è basato su un criterio poco oggettivo: la descrizione degli eventi, orale o su diario, da parte del soggetto.

Obiettivi

La valutazione dell'efficacia e della affidabilità di un accelerometro elettronico (actimotion®) che, applicato in modo non invasivo sul paziente, ne registri l'attività motoria giornaliera ed esprima le informazioni acquisite sotto forma di dati oggettivi e confrontabili.

Materiali e metodi

Si prevede di selezionare presso un unico centro di cura, un campione di dieci pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP) in fase fluttuante, da sottoporre ad osservazione per un arco di tempo pari a due mesi.

Ciascuno dei soggetti sarà invitato ad indossare lo strumento in esame per effettuare la registrazione elettronica e contestualmente ad eseguire la registrazione tradizionale (compilazione di un diario 24 h).

I dati cartacei ed elettronici saranno forniti al neurologo responsabile con cadenza settimanale.

Al termine del periodo di osservazione, i dati cartacei ed elettronici relativi a ciascun paziente verranno messi a confronto, al fine di verificare se vi si riscontrino eventuali differenze statisticamente significative.

E' prevista l'esecuzione parallela di un follow up su un campione di controllo formato da cinque soggetti sani, per verificare la risposta dello strumento a variazioni del movimento non riconducibili a fluttuazioni on/off.

L'ActiMotion" è un dispositivo, progettato presso il Centro di Bioingegneria dell'Ospedale "La Colletta" di Arenzano, che consente di misurare le accelerazioni attraverso l'uso di un accelerometro tri-assiale e di memorizzare i dati acquisiti in memorie non volatili.

L'acquisizione dei dati avviene ad una frequenza di 12 Hz e la memoria a bordo consente di memorizzare fino a 7 giorni di attività, dopo le quali è necessario scaricare i dati, su un computer attraverso l'uso di un software dedicato.

L'accelerometro fornisce anche la misura del campo gravitazionale; tale accorgimento permette di comprendere l'orientamento del corpo nello spazio.

TRATTAMENTO DELLA DISCINESIA TARDIVA CON LEVETIRACETAM: STUDIO IN APERTO

G. Meco¹, **E. Fabrizio**¹, **A. Epifani**², **D. Imbesi**², **A. E. Di Rosa**², **L. Morgante**²

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

² Dipartimento di Neuroscienze, Scienze psichiatriche e Scienze anestesiolgiche, Università di Messina

Introduzione

La discinesia tardiva è un complesso sindromico, a varia eziologia, caratterizzata da discinesie bucco-oro-linguali, distonie degli arti e del tronco, associate in varia misura ad altri segni extrapiramidali quali tremore, rigidità e bradicinesia.

La fisiopatogenesi non è del tutto chiarita.

E' ovvio e da tutti riconosciuto il ruolo dell'antagonismo a livello dei recettori dopaminergici; sono stati, tuttavia implicati, anche i recettori serotoninergici (5HT_{2A}), il sistema colinergico (il donepezil a 10 mg ha mostrato un effetto positivo in questi disturbi), le proteine G regolatrici (accoppiate ai recettori D₂).

Il levetiracetam è un nuovo farmaco ad attività antiepilettica, indicato nel trattamento delle crisi parziali in aggiunta ad altri farmaci antiepilettici.

Il meccanismo d'azione è sconosciuto, anche se è stata ipotizzata un'azione sul metabolismo del GABA.

Il levetiracetam, bloccando i canali del calcio a livello dello striato, potrebbe ridurre l'iperattività della sostanza nera e del pallido interno con un effetto positivo sui movimenti involontari.

In letteratura è descritto un caso di discinesia tardiva migliorato con l'assunzione di levetiracetam.

Abbiamo, quindi, condotto uno studio in aperto su 16 casi di discinesia tardiva afferenti ai nostri ambulatori, trattati con levetiracetam a dosaggi crescenti fino a 3000 mg /die o al massimo dosaggio tollerato.

Metodologia

Sono stati studiati 16 pazienti affetti da discinesia tardiva, afferenti all'ambulatorio per la malattia di Parkinson del Dipartimento di Scienze Neurologiche dell' Università "La Sapienza di Roma" e al centro malattia di Parkinson dell'Università di Messina.

Lo studio, è stato effettuato con disegno sperimentale in aperto, di tipo osservazionale.

La terapia farmacologica assunta dai pazienti, è rimasta invariata per tutta la durata dell'osservazione.

Il levetiracetam è stato somministrato a dosaggi progressivamente crescenti, partendo da 500 mg la sera con aumenti di 500 mg ogni 5 giorni fino a 3000 mg/die o fino ad effetto soddisfacente.

I pazienti sono stati seguiti, per 3 mesi, con controlli ambulatoriali mensili, effettuati dallo stesso medico, nella stessa ora della giornata e con frequenti contatti telefonici.

Sono stati valutati con esame clinico e somministrazione di AIMS ai tempi, basale (T₀), a 1 mese (T₁) e a 3 mesi (T₃).

Risultati

15 dei 16 pazienti hanno terminato lo studio.

Un paziente ha interrotto lo studio alla 2 settimana per eccessiva sonnolenza.

L'analisi statistica effettuata con test dei contrasti entro soggetti e test dei confronti a coppie ha mostrato un effetto del trattamento con LEV sia al tempo T₁ che T₃ con alta significativa statistica ($p < 0.05$).

Conclusioni

Il levetiracetam ha mostrato un buon profilo di tollerabilità ed efficacia nel trattamento delle discinesie tardive.

RUOLO DELLA 3 OSSI-METIL-DOPA-(3OMD) IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO CRONICO CON L-DOPA

N. Meucci¹, **S. Bareggi**², **G. Sacilotto**¹, **M. Canesi**¹, **M. Zini**¹, **G. Pezzoli**¹

¹ Istituti Clinici di Perfezionamento, Centro per la malattia di Parkinson, Milano

² Istituto di Farmacologia, Università di Milano

Introduzione

La 3 Ossi-Metil-Dopa (3-OMD) è un catabolita dalla L-Dopa derivato dalla azione delle Catecol-O-Metil-Tranferasi. Sono stati descritti alti livelli plasmatici di 3-OMD in pazienti affetti da malattia di Parkinson. Non è mai stato indagato il possibile ruolo clinico di tale catabolita.

A tale scopo abbiamo valutato i livelli di 3-OMD nel plasma di pazienti affetti da Parkinson (PD) e Parkinsonismi (PKS) in trattamento cronico con L-dopa, correlandoli alla dose giornaliera di L-dopa assunta, alla risposta clinica alla L-dopa ed al tipo di patologia.

Pazienti e metodi

Sono stati studiati in modo casuale 36 pazienti (pz) con PD e PKS in trattamento cronico con L-dopa, giunti per una valutazione periodica al Centro Parkinson degli Istituti Clinici di Perfezionamento da Marzo a Maggio 2005. La diagnosi è stata definita in base alle caratteristiche cliniche e neuroradiologiche secondo i criteri riconosciuti per PD e PKS (MSA, PSP ed LBD). E' stata considerata positiva la risposta alla L-dopa per riduzioni del 20% del punteggio alla scala UPDRS III.

La dose totale giornaliera di L-dopa (DTG di L-dopa) è stata calcolata sommando le dosi in formulazioni a lento rilascio (FRM) ed ad assorbimento rapido; 2 paz assumevano solo la FRM.

In tutti i pazienti sono stati misurati i livelli plasmatici di 3-OMD e L-dopa con metodo elettrochimico; sono state considerate alte le concentrazioni di 3-OMD superiori a 10000 ng/ml, con rapporto 3-OMD/L-dopa maggiore di 5.

Risultati

Dei 36 pz valutati, 28 erano affetti da PD e 8 da PKS. Alti livelli plasmatici di 3-OMD sono stati riscontrati in 11 pz (30,5%) affetti da PD (100%). La DTG di L-dopa assunta era di 350-100mg/die (media 7,17). 25 pz (69,5%) avevano bassi livelli di 3-OMD, 17 con PD e 8 con PKS (32%). La DTG di L-dopa nei 25 pz era di 250-750mg/die (media 399,8mg/die). Confrontando i due gruppi, alti livelli plasmatici di 3-OMD correlavano in modo significativo con alte DTG di L-dopa ($p=0,002$); non è risultata statisticamente significativa la differenza dei livelli di 3-OMD tra pz con PD e PKS. 11 pz dei 36 studiati (30,5%) non rispondevano alla terapia con levodopa; di questi pz, 5 avevano alti livelli di 3-OMD ed erano affetti da PD; e 6 avevano bassi livelli di 3-OMD ed erano affetti da PKS.

Le DTG di L-dopa nei pz senza risposta alla L-dopa era di 200-1000mg/die (media 517,5) ed in quelli che rispondevano era di 250-1000mg/die (media 515). 25 pz rispondevano alla L-Dopa; 21 erano affetti da PD e 4 da PKS; 6 avevano alti livelli di 3-OMD (24%) di cui 3 con PD ed 1 con PKS.

Confrontando i due gruppi di risposta alla L-dopa, non è stata rilevata una differenza dei livelli plasmatici di 3-OMD ($p = 0,14$) e le DTG di L-dopa ($p = 0,73$).

La analisi multivariata tra alta 3-OMD e DTG di L-Dopa, tipo di patologia e risposta alla terapia, conferma la associazione tra DTG di L-dopa ed alti valori di 3-OMD ($p=0,009$), evidenzia la tendenza ad una associazione tra alti livelli di 3-OMD e non risposta alla L-dopa ($p=0,084$) e la conferma la assenza di associazione tra PD ed alti livelli di 3-OMD ($p=0,26$).

Conclusione

Alti livelli plasmatici di 3-OMD sono correlati ad alte DTG di L-dopa, indipendentemente dalla diagnosi di PD o PKS.

Pur non evidenziandosi una associazione statisticamente significativa tra livelli di 3-OMD e assenza di risposta alla L-dopa, la riduzione alla analisi multivariata dei p per tale associazione, con avvicinamento a valori di significatività, induce ad estendere il numero dei pazienti studiati per meglio comprendere tale dato.

LA STIMOLAZIONE SUBTALAMICA MODULA DIFFERENTEMENTE LA MEMORIA DICHIARATIVA E NON DICHIARATIVA?

N. Modugno¹, B. Gandolfi¹, L. La Bruna^{1,2}, S. Ruggieri¹, P. Romanelli¹

¹IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)

²Università di Napoli "Federico II"

I principali sistemi di memoria umani prevedono una memoria a breve termine (uditivo-verbale, visuo-spaziale, visiva, uditiva non verbale, tattile propriocettiva) ed una memoria a lungo termine (esplicita/dichiarativa-consapevole ed implicita/non dichiarativa-non consapevole).

La memoria dichiarativa (memoria episodica, memoria semantica, memoria di fatti, eventi o relazioni stimolo-contesto) è stata correlata al sistema del lobo temporale mediale, mentre la memoria non dichiarativa (abitudini, abilità o capacità procedurali) dipende dalle strutture dei gangli della base (Knowlton et al. 1996).

Patologie neurologiche determinate da disturbi dei gangli della base come la Malattia di Parkinson o lesioni dello striato dorsale producono deficit della memoria non dichiarativa.

In questo lavoro abbiamo studiato il ruolo del nucleo sottotalamico per entrambi i tipi di memoria. Attraverso la stimolazione cerebrale profonda (DBS) è stata manipolata l'attività del nucleo sottotalamico per poi verificarne anche gli effetti sulla memoria.

Sono stati studiati 7 pazienti con malattia di Parkinson sottoposti ad una stimolazione bilaterale del nucleo sottotalamico.

I test utilizzati per lo studio delle funzioni cognitive e motorie sono stati i seguenti: UPDRS, Wisconsin Card Sorting Test, Category Verbal Fluency, Mental Decline Battery.

I risultati ottenuti hanno evidenziato una modulazione differente della DBS del nucleo sottotalamico sulle performance di memoria; al follow-up dopo 3 mesi i pazienti presentano un miglioramento della memoria non dichiarativa e un lieve calo di performance nella memoria dichiarativa. Tali risultati permettono di ipotizzare un ruolo specifico del nucleo sottotalamico nell'attivazione dei sistemi di memoria.

LA RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE (fMRI) BASATA SU UNA PROCEDURA QUANTITATIVA PER LO STUDIO DEI "CLUSTER DI ATTIVAZIONE" NELLO STUDIO DEL MOVIMENTO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

N. Modugno⁴, **M. Moraschi**^{1,2,3}, **G. Garreffa**^{1,4}, **P. Romanelli**⁴, **M. A. Macri**^{1,2,3},
C. Colonnese⁴, **F. Giove**^{1,2,3}, **B. Maraviglia**^{1,2,3}

¹ "Enrico Fermi" Center, Roma

² Dipartimento Fisica, Università di Roma "La Sapienza"

³ CRS "Soft" Roma

⁴ IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)

Abbiamo utilizzato una procedura di analisi quantitativa dei "cluster" di attivazione in Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) per studiare le alterazioni corticali in un gruppo di pazienti affetti di Malattia di Parkinson (MdP) complicata durante l'esecuzione di un compito motorio semplice.

La MdP è una malattia neurodegenerativa causata da alterazioni dei circuiti dei gangli della base, tuttavia diversi studi neurofisiologici hanno dimostrato alterazioni della corteccia cerebrale motoria. Per tale motivo recentemente è stata studiata la tecnica di neurochirurgia funzionale di stimolazione della corteccia motoria per la cura della MdP, con risultati ancora contrastanti.

Le tecniche di "neuroimaging" funzionale, sia con la PET che con la fMRI, permettono di studiare l'attività funzionale della corteccia motoria e la sua modulazione farmacologica.

Abbiamo studiato un gruppo di 10 pazienti destrimani (età 60 ± 7 anni), affetti da MdP complicata da discinesie e fluttuazioni motorie (stadio Hoehn & Yahr 3), in trattamento con infusione continua di Apomorfina per via sottocutanea.

Tutti i pazienti hanno eseguito un compito motorio semplice di "finger tapping" con la mano destra e sinistra, in condizione di "on" e di "off" farmacologico, subito dopo la sospensione dell'infusione di Apomorfina.

Per ogni sessione di fMRI è stata eseguita una analisi nel dominio temporale di ogni pixel per creare un modello del segnale funzionale generato dal compito motorio eseguito secondo un paradigma "box designed".

Dopo aver ottenuto la mappa dell'analisi statistica ($p < 0.001$), i voxels di attivazione sono stati raggruppati in "cluster" seguendo un algoritmo di regressione e le variazioni durante le differenti sessioni sono state differenziate secondo il numero dei "cluster" di attivazione, il loro volume e le variazioni del segnale BOLD.

Con questo tipo di analisi abbiamo potuto osservare che nel passaggio dallo stato di "on" a quello di "off", con il peggioramento progressivo della performance motoria, il numero di "cluster" aumenta ed il loro volume diminuisce, mentre il segnale BOLD non mostrava modificazioni sostanziali durante le differenti sessioni.

La "clusterizzazione" da noi osservata può essere stata determinata da un meccanismo di reclutamento neuronale afinalistico che si rende necessario nella condizione di "off" per garantire una adeguata performance motoria, oppure da alterazioni della dinamica dei vasi cerebrali in assenza della stimolazione dopaminergica ed in risposta all'aumento della concentrazione di CO_2 .

La comprensione di questi meccanismi potrebbe essere utile per comprendere le alterazioni corticali della MdP e per ottimizzare la tecnica funzionale di stimolazione della corteccia motoria.

LA VARIABILITA' DELLA FREQUENZA CARDIACA NEL DOMINIO DEL TEMPO NELL'ATROFIA MULTISISTEMICA E NELLA MALATTIA DI PARKINSON

A. Monge, M. Paradiso, D. Izzi, F. Viselli

Ospedale San Giovanni Battista, Ordine di Malta, Roma

Introduzione

La diagnosi differenziale tra Atrofia Multisistemica (MSA) e Malattia di Parkinson (MP) può risultare clinicamente difficile e neppure la risposta alla levodopa e le indagini strumentali sono discriminanti. Scopo dello studio è valutare se l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca nel dominio del tempo possa essere di aiuto nella diagnosi differenziale tra le due patologie. La metodica permette di analizzare la modulazione vagale e simpatica sul nodo del seno che determina la fisiologica variabilità del ciclo cardiaco.

Metodi

Sono stati esaminati 10 pazienti (età media di 68 ± 3 anni) affetti da MSA, 12 pazienti (età media di 66 ± 8 anni) affetti da MP senza ipotensione ortostatica (MP OH-) e 8 pazienti (età media di 71 ± 4 anni) affetti da MP con ipotensione ortostatica (MP OH+).

I tre gruppi sono stati confrontati con 16 soggetti sani di controllo (età media di 60 ± 15 anni). Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad ECG dinamico secondo Holter (Rozinn, Glendale, USA) e sono stati valutati i seguenti parametri di attività su periodi di 24 ore: deviazione standard della media di tutti gli intervalli RR normali (SDNN); deviazione standard della media di 5 minuti di tutti i segmenti RR normali (SDANN); radice quadrata della media delle differenze al quadrato tra intervalli RR normali adiacenti (RMSSD); media dei valori di deviazione standard ricavati da registrazioni di 5 minuti (SDNN index); ampiezza della base del triangolo con cui viene approssimata la distribuzione degli intervalli RR normali (HRV TI).

	MSA	MP OH-	MP OH+	Controlli
SDNN (ms)	75.9 \pm 21.32#	122.14 \pm 40.78	124.37 \pm 34.76	144.8 \pm 20.9
SDANN (ms)	63.3 \pm 18.78@	105.09 \pm 44.75	91.12 \pm 20.6§	127.51 \pm 17.58
RMSSD (ms)	36.1 \pm 22.1	58.9 \pm 40.8	38.2 \pm 9.1	45.2 \pm 27.7
SDNN index(ms)	30.05 \pm 14.3*	47.7 \pm 14.9	43.8 \pm 7.1	56.03 \pm 17.5
HRV TI	20.85 \pm 5.9*	30.0 \pm 8.7	32.4 \pm 11.2	36.53 \pm 10.7

#p<0.0001, @ p<0.00006, § p<0.005, *p=0.02, vs controlli

Risultati

L'analisi della HRV ha evidenziato nei pazienti affetti da MSA valori di variabilità significativamente ridotti rispetto ai soggetti di controllo.

Nel gruppo MP i valori di HRV, pur minori rispetto ai controlli non raggiungevano la significatività ad eccezione del sottogruppo MP OH+, limitatamente alla SDANN.

Conclusioni

L'analisi dell'HVR nel dominio del tempo eseguita con una metodica semplice quale ECG Holter appare in grado di individuare nei pazienti affetti da MSA una alterazione del bilancio simpato-vagale di grado significativamente superiore rispetto ai pazienti affetti da Malattia di Parkinson sia senza che, soprattutto, con ipotensione ortostatica.

La metodica sembra pertanto essere di valido aiuto nella diagnosi differenziale tra le due patologie.

INFUSIONE CONTINUA CON APOMORFINA E DISTURBI NEUROPSICHIATRICI: STUDIO CONTROLLATO IN SOGGETTI CON MALATTIA DI PARKINSON IN FASE AVANZATA. FOLLOW-UP A 4 ANNI

L. Morgante¹, **A. Epifanio**¹, **E. Di Rosa**¹, **A. Antonini**², **R. Marconi**³, **G. Basile**⁴, **F. Stocchi**⁵, **D. Imbesi**¹, **A. E. Di Rosa**¹

¹Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed Anestesiologiche, Università di Messina

²Dipartimento di Neuroscienze CTO, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

³Dipartimento di Neurologia, Ospedale Misericordia, Grosseto

⁴Cattedra di Geriatria, Università di Messina

⁵IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)

L'infusione continua con apomorfina è un trattamento efficace per migliorare le fluttuazioni motorie dei pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata.

In letteratura sono pochissimi gli studi che riguardano l'associazione tra apomorfina in infusione continua e la comparsa di disturbi cognitivi e psichiatrici in pazienti parkinsoniani.

Tra questi, due studi non controllati hanno riportato la comparsa di disturbi psicotici e di disturbi cognitivi al follow-up.

L'obiettivo di questa ricerca è quello di verificare se l'infusione continua con apomorfina possa contribuire a sviluppare nel tempo disturbi cognitivi e psichiatrici nei pazienti con malattia di Parkinson. Sono stati pertanto considerati 30 pazienti con malattia di Parkinson e gravi fluttuazioni motorie.

Di questi, 12 pazienti hanno accettato, avendone le indicazioni, il trattamento con apomorfina; gli altri 18 pazienti rifiutavano il trattamento e preferivano proseguire la terapia con farmaci dopaminergici per via orale.

I due gruppi, praticamente sovrapponibili come caratteristiche demografiche e cliniche, venivano valutati in baseline e dopo 12, 24, 36 e 48 mesi con UPDRS, AIMS, Diari Clinici ed una batteria di tests che comprendeva: MMSE, BPRS, Beck.

Tutti i pazienti in infusione praticavano 100 mg/die di apomorfina con dosaggi orari variabili tra 4 e 8 mg.

I pazienti non sottoposti ad infusione mantenevano il loro trattamento con farmaci dopaminergici per via orale, il cui dosaggio veniva eventualmente modificato in rapporto alla condizione clinica. Al follow-up di 4 anni la durata dell'off si riduceva significativamente di circa il 35%, mentre l'AIMS migliorava significativamente del 33% nel gruppo degli infusi.

Rispetto al baseline, nel gruppo di controllo, che non praticava apomorfina, la durata dell'off peggiorava del 20% mentre l'AIMS subiva un peggioramento del 10%.

Il dosaggio di L-DOPA si riduceva significativamente del 40% nei pazienti infusi mentre aumentava del 15% nel gruppo di controllo.

Inoltre, si evidenziava un peggioramento significativo della BPRS in entrambi i gruppi, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento.

Il MMSE e la scala di Beck non subivano variazioni significative rispetto al baseline in entrambi i gruppi. In conclusione, viene confermato che l'infusione con apomorfina a lungo termine controlla in maniera soddisfacente le complicanze motorie della malattia di Parkinson senza produrre effetti neuropsichiatrici differenti rispetto ai pazienti trattati in maniera tradizionale.

LESIONI REVERSIBILI DEI GANGLI DELLA BASE E CONSEGUENZIALE REVERSIBILE: QUADRO PSICOTICO IN UNA GIOVANE DONNA

G. Nibali¹, L. M. Granvillano¹, A. Scibona¹, L. Romano², G. Fabbri³, S. Marchese¹

¹ U.O. di Neurologia, Casa di Cura Santa Barbara, Gela

² Servizio di Neurofisiopatologia, Casa di Cura Santa Barbara, Gela

³ Servizio di Neuroradiologia, Casa di Cura Santa Barbara, Gela

Risulta abbastanza documentata in letteratura l'associazione di disturbi del comportamento fino a franchi eventi psicotici e lesioni a carico dei gangli della base.

Presentiamo il quadro clinico di una giovane donna che in apparente benessere ha iniziato a manifestare riduzione del tono dell'umore prima e franche note di ansia in associazione al disturbo timico successivamente.

Dopo qualche giorno manifestava disturbi in ordine all'equilibrio dinamico e della forza a carico dell'arto inferiore dx.

Ad una prima nostra valutazione fu evidente la presenza di segni di danno piramidale a carico dell'arto inferiore dx (ipertono, babinsky ed ipereflessia) e per tal motivo fu accolta presso la nostra u.o. In seno al ricovero vennero performate neuroimmagini con studio di rmn dell'encefalo che dimostrarono lesioni iperintense a carico del complesso nucleo capsulare con parziale interessamento talamico bilateralmente.

Durante la degenza la paziente iniziò a manifestare allentamento dei nessi associativi con intrusioni allucinatorie plurimodali. iniziava trattamento continuativo con neurolettici atipici (olanzapina fino a 15 mg/die) e steroidi ad alte dosi (metilprednisolone 500 mg die) per cinque giorni senza tuttavia riscontrare beneficio.

Le ulteriori indagini effettuate (rachicentesi, p.e.v. baeps, pes ricerca di ana, asma, ena, anti dna, ab anti lyme, anti morbillo, anti varicella, anti herpes, anti rosolia, ab anticardiolipina, ab antifosfolipidi di membrana, omocisteinemia, proteina s e c coagulativa) risultarono tutte nella norma.

Nel sospetto di linfoma abbiamo richiesto supporto specialistico. ma l'ematologo ha escluso neoplasie della linea ematica. nel supposto di un glioma o di altre lesioni neoplastiche si è richiesta la consulenza neurochirurgia senza tuttavia ricevere dalla stessa indicazioni diagnostiche.

Al primo follow-up la paziente dopo oltre tre mesi di trattamento con olanzapina si presentava migliorata sia in ambito motorio che in ordine al disturbo psicotico.

Eseguita rmn encefalo era evidente una chiara riduzione delle lesioni prima evidenziate.

Si riduceva pertanto la posologia del neurolettico e si programmava ulteriore ricovero dopo tre mesi, epoca in cui la stessa era in condizioni motorie e psichiche di normalità.

La rmn encefalo ora risultava priva di danni focali, il quadro clinico in atto risulta stazionario. sebbene in follow-up non siamo riusciti a dare una valutazione plausibile alle lesioni sofferte da questa nostra paziente né la letteratura in atto ci ha fornito elementi per un supposto diagnostico.

Resta il rammarico scientifico per non aver potuto effettuare il prelievo biotico del tessuto encefalico interessato dato che il neurochirurgo interpellato ha giustamente evitato il prelievo essendo la zona d'interesse profonda e sensibilissima ai reliquati.

PSICOSI PARANOIDEA NELLA MALATTIA DI PARKINSON: TIPOLOGIA E PREVALENZA

C. Pacchetti¹, **M. Terzaghi**², **M. Ossola**¹, **R. Zangaglia**¹, **F. Mancini**¹, **C. Tassorelli**¹,
E. Martignoni³, **G. Nappi**⁴

¹ Unità Malattia di Parkinson e Disordini del Movimento

² Unità Medicina del Sonno

IRCCS C. Mondino, Pavia

³ Dipartimento di Scienze Mediche, Università "A. Avogadro", Novara

⁴ Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza"
e IRCCS C. Mondino, Pavia

Introduzione

I disturbi cognitivi e psichiatrici sono tra i più frequenti e invalidanti sintomi "non motori" della Malattia di Parkinson in fase avanzata.

Il "cluster" sintomatologico rappresentato da disturbi dispercettivi (allucinazioni "minori" e "maggiori"), psichiatrici (psicosi paranoidea) e cognitivo-comportamentali (demenza) rappresenta la principale causa di allontanamento dal nucleo familiare e di ricovero in strutture sanitarie di lunga degenza, essendo inoltre associato ad un aumentato rischio di morte.

Obiettivo

Stabilire tipologia e prevalenza di psicosi paranoidea in una popolazione ambulatoriale di 289 pazienti con Malattia di Parkinson idiopatica.

Metodo

Questionario a scelta multipla e intervista semi-strutturata.

Risultati

Il 6,6% della popolazione totale (19/289 pz), corrispondente al 20% (19/92 pz) della popolazione con disturbi psichiatrici aveva manifestato episodi di psicosi paranoidea nei 6 mesi precedenti la somministrazione del questionario, con durata variabile da un minimo di 1 giorno (1 pz) ad un massimo di 2 anni (2 pz). Sono state riportate diverse tipologie di psicosi paranoidea: di persecuzione (12 pazienti), erotomanica (6 pazienti), di gelosia (8 pazienti, per la maggior parte associati alla tipologia erotomanica).

13 pazienti avevano manifestato psicosi paranoidea con allucinazioni, e nel 61% di questi casi (8 pazienti) le allucinazioni erano di tipo uditivo, rappresentando queste ultime il 50% di tutte le allucinazioni uditive riportate (16/289).

In 16 pazienti con psicosi paranoidea si osservavano episodi di agitazione psicomotoria (68.4%) o comportamento aggressivo (31,6%) con obnubilamento del sensorio, e necessità nel 21% dei casi di sedazione urgente. Questi episodi di "delirium" si erano verificati esclusivamente nei pazienti con psicosi paranoidea (e mai nei pazienti con allucinazioni isolate), e più frequentemente si erano presentati la sera o la notte al risveglio dal sonno. 10 dei 13 pazienti con psicosi paranoidea e allucinazioni (76,9%) riportavano anche REM-sleep Behaviour Disorders (RBD). I pazienti sono stati interrogati inoltre sull'eventuale relazione tra l'insorgenza dei disturbi paranoidei e recenti modificazioni di terapia.

11 di loro (57,9%) non aveva riscontrato alcuna relazione, il resto dei 19 pazienti riferiva una relazione con modifiche dello schema terapeutico dopaminergico.

Conclusioni

In precedenti studi ("past and present") la prevalenza di psicosi paranoidea varia entro uno stretto range, da "assente" al 13,7%. Nel nostro studio la prevalenza riscontrata è del 6,6% (il 2% di questi pazienti ha psicosi paranoidea in assenza di allucinazioni).

Nella quasi totalità dei casi si sono verificati episodi di "delirium" con obnubilamento del sensorio.

In accordo con la letteratura, tutti i disturbi psicotici che abbiamo riscontrato erano di tipo paranoideo.

La maggioranza dei nostri pazienti con psicosi paranoidea manifestava anche RBD.

SOGNI VIVIDI, INCUBI, VOCALIZZAZIONI IN SONNO E REM SLEEP BEHAVIOR DISORDERS (RBD): PREVALENZE E CORRELAZIONI.

C. Pacchetti¹, **R. Manni**², **M. Ossola**¹, **R. Zangaglia**¹, **F. Mancini**¹, **E. Marchioni**³, **S. Cristina**¹, **E. Martignoni**⁴, **G. Nappi**⁵

¹ Unità Malattia di Parkinson e Disturbi del Movimento

² Unità Medicina del Sonno

³ Laboratorio di Epidemiologia e Statistica

IRCCS C. Mondino, Pavia

⁴ Dipartimento di Scienze Mediche, Università "A. Avogadro", Novara

⁵ Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza" e IRCCS C. Mondino, Pavia

Introduzione

I disturbi del sonno nella Malattia di Parkinson (MP) sono caratterizzati da numerosi fenomeni che si collocano all'interno delle anomalie del ciclo sonno veglia come la sonnolenza diurna, la frammentazione del sonno, e le parasonnie (disturbi che non vengono solitamente lamentati come insonnia o eccessiva sonnolenza), come i risvegli confusionali, i sogni vividi, gli incubi, il sonniloquio e infine i REM behavior sleep disorder (RBD).

La Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno (ICSD) definisce gli incubi e gli RBD come "parasonnie solitamente associate al sonno REM", mentre le vocalizzazioni e i risvegli confusionali sono considerati come parasonnie non REM (N-REM).

Osservato precocemente nella MP, questo gruppo eterogeneo di fenomeni associati al sonno è stato descritto inizialmente da Moskowitz and Klawans (1978) come "fenomeni di sogno" ("dream phenomena") indotti dal trattamento cronico con levodopa.

Gli autori hanno teorizzato che la frammentazione del sonno precede la psicosi "dopaminergica" in una sorta di continuum sulla base del fenomeno di "attivazione" dopaminergica.

Obiettivo

Stabilire tipologia, prevalenza e correlazioni dei disturbi del sonno in una popolazione ambulatoriale di 289 pazienti consecutivi con Malattia di Parkinson idiopatica.

Metodo

Questionario a scelta multipla e intervista semi-strutturata.

Risultati

260 pazienti della nostra popolazione riferivano di sognare (con una frequenza variabile da "raramente" a "sempre"); tra di loro, 210 (il 72,7% dei 289) riferivano che i loro sogni erano "vividi" (i sogni erano intensi e sembravano essere veri) e/o che avevano degli incubi.

Questi due disturbi, indipendentemente dalla frequenza di manifestazione, nel 67,7% dei casi (142 pz) erano associati fra loro: 49 pazienti invece riferivano solo sogni vividi e 19 solo incubi.

Nei 6 mesi antecedenti l'intervista, 191 dei 289 pazienti (66,1%) avevano avuto episodi di sonniloquio e/o urla nel sonno, con una frequenza variabile da "raramente" (1-2 episodi al mese) a "quasi tutti i giorni". 169 pazienti riferivano sia sogni vividi e/o incubi che episodi di vocalizzazione notturna (rappresentando così l'80,5% dei pazienti con sogni vividi e/o incubi e l'88,5% dei pazienti con vocalizzazione notturna).

Settantasette dei 289 pazienti (26,6%) presentavano RBD, caratterizzati da comportamento violento durante il sonno correlato a sogni vividi, agiti e violenti.

Settantatré (il 94,8%) dei 77 pazienti con RBD riportavano anche vocalizzazioni notturne (sonniloquio e/o urla), e 75 (il 97,4%) riportavano sogni vividi e/o incubi.

La presenza di RBD era associata con un aumento del rischio di manifestare allucinazioni o disturbo paranoideo (OR: 2,73).

ESPERIENZA DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISTURBI COMPORTAMENTALI NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

C. Paci, R. Gobbato, T. Carboni, S. Sanguigni, L. Curatola

*Unità Operativa di Neurologia, Ospedale Civile "Madonna del Soccorso",
San Benedetto del Tronto (Ascoli Piceno)*

I disturbi comportamentali sono molto frequenti nella malattia di Alzheimer.

Essi possono comparire fin dalle prime fasi della malattia.

Nell'arco del periodo Novembre 2000-Marzo 2005 nella nostra U.V.A. sono stati visitati 1300 soggetti ed inseriti nel Progetto Cronos 300 pazienti (con malattia di Alzheimer di Grado Lieve, Moderato e Moderatamente Grave) a cui sono stati prescritti farmaci anticolinesterasici.

Durante il periodo sopra descritto i pazienti sono stati valutati secondo quanto previsto dal Progetto Cronos.

Si è potuto assistere alla comparsa dei disturbi comportamentali valutati secondo la NPI che peggioravano parallelamente all'aumentare del decadimento cognitivo.

Per tale motivo 80 pazienti inseriti nel Cronos sono stati trattati con farmaci antipsicotici atipici (risperidone, olanzapina e quietapina) secondo quanto previsto da una Nota Ministeriale del 2002.

A seguito delle segnalazioni giunte dalle molecole risperidone ed olanzapina, nel mese di marzo 2004, queste molecole sono state sostituite con altri farmaci una volta che i pazienti tornavano ai controlli.

La difficoltà di sostituzione farmacologica ha stressato i caregiver ed i pazienti soprattutto durante l'iniziale periodo di aggiustamento posologico.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali sugli 80 pazienti (40 trattati con risperidone a dosaggio medio di 1 mg/die, 25 con olanzapina 5 mg/die, 15 con quietapina 75 mg/die) non si sono osservati effetti collaterali mentre con risperidone ed olanzapina a dosaggi rispettivamente medi di 2mg/die e 20 mg/die è stata osservata la comparsa di sintomi extrapiramidali.

Inoltre per nessuna molecola si sono osservati effetti collaterali di natura vascolare cerebrale.

I nostri risultati suggeriscono ulteriori studi retrospettivi sui dati del Progetto Cronos per la ricerca di effetti collaterali (in particolare su quelli vascolari cerebrali acuti) legati all'assunzione dei farmaci antipsicotici atipici.

DISTINZIONE DELLA MALATTIA DI PARKINSON IDIOPATICA DALLE ALTRE FORME DI PARKINSONISMO ATTRAVERSO LA STIMOLAZIONE DELL'ORMONE DELLA CRESCITA CON ARGININA

M. T. Pellecchia¹, **K. Longo**¹, **U. Bonuccelli**², **G. Abbruzzese**³, **R. Eleopra**⁴, **M. Manfredi**⁵, **R. Marconi**⁶, **L. Morgante**⁷, **F. Bracco**⁸, **R. Marchese**³, **L. Lucetti**², **C. Lucetti**², **A. Epifanio**⁷, **T. Scaravilli**⁸, **E. Donati**⁵, **R. Pivonello**⁹, **A. Colao**⁹, **A. Filla**¹, **V. Bonavita**¹, **P. Barone**¹ per conto del Gruppo Italiano di Studio dei Disordini del Movimento

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Napoli "Federico II"

² Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

³ Dipartimento di Scienze Neurologiche e Visione, Università di Genova

⁴ Dipartimento di Neurologia, Ospedale S. Anna, Ferrara

⁵ UO Neurologia, Poliambulanza, Brescia

⁶ Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Misericordia, Grosseto

⁷ Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed Anestesiologiche, Università di Messina

⁸ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova

⁹ Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Molecolare e Clinica, Università di Napoli "Federico II"

Introduzione

La malattia di Parkinson è un disordine neurodegenerativo frequente la cui diagnosi differenziale da altre forme di parkinsonismo (atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva, etc.) è rilevante poichè la prognosi, le complicanze e la risposta alla terapia variano a seconda della malattia. Obiettivo di questo studio è stato valutare la risposta dell'ormone della crescita (GH) ad un test di stimolazione con arginina, allo scopo di identificare un test valido per la diagnosi differenziale dei parkinsonismi.

Pazienti e metodi

Trenta pazienti con MP, settanta pazienti con parkinsonismo atipico (atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione corticobasale) e sessanta controlli sani hanno partecipato allo studio.

Dopo un prelievo basale, è stata infusa arginina i.v. in 30 minuti alla dose di 30 g.

Sono stati eseguiti prelievi ogni 30 minuti per un'ora dalla fine dell'infusione di arginina.

I campioni di sangue sono stati centrifugati e il siero è stato conservato a -20°C.

Il GH sierico è stato determinato con metodica IRMA.

Come variabile primaria per l'analisi statistica è stato usato il picco sierico del GH.

Risultati

Dopo la somministrazione di arginina, il picco di GH si è mostrato significativamente più basso nei pazienti con parkinsonismo atipico che in quelli con MP idiopatica e nei controlli ($p < 0.0001$).

Ad un valore di cut-off del picco di GH di 4 mcg/L il test all'arginina distingue i pazienti con parkinsonismo da quelli con MP idiopatica con una sensibilità del 95.7% e una specificità del 90%.

Conclusioni

I risultati del presente studio dimostrano che la risposta del GH all'arginina ha un'elevata accuratezza diagnostica nel distinguere la MP idiopatica dalle altre forme di parkinsonismo.

Pertanto suggeriamo che questo test possa avere un ruolo nella diagnosi differenziale dei parkinsonismi.

PREVALENZA E CARATTERISTICHE DELL'ALESSITIMIA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

A. Peppe¹, **A. Costa**¹, **G. A. Carlesimo**^{1,2}, **G. Salamone**¹, **P. Pasqualetti**³, **C. Caltagirone**^{1,2}

¹IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma

²Clinica Neurologica, Università di Roma "Tor Vergata"

³AFaR, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Roma

Obiettivi

L'alessitimia è un disturbo della regolazione affettiva sostanzialmente caratterizzato da una difficoltà di riconoscere e descrivere i propri sentimenti ed è frequentemente riscontrato in associazione ai disturbi depressivi.

Sebbene nei pazienti con malattia di Parkinson (MP) siano frequentemente descritte alterazioni nell'ambito dei processi di elaborazione emozionale, scarso interesse è stato rivolto in letteratura allo studio dell'alessitimia.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare la prevalenza e le caratteristiche dell'alessitimia nella MP.

Metodi

Hanno partecipato allo studio 70 pazienti con MP senza demenza (età media: 64.3 ± 9.8 ; scolarità: 9.7 ± 4.7 ; H & Y.: 2.3 ± 0.4 ; UPDRS: 25.3 ± 12.7 ; durata di malattia 7.3 ± 5.0 ; MMSE: 28.3 ± 1.7) e 70 soggetti di controllo affetti da disturbi ortopedici paragonabili per genere, età e scolarità.

L'alessitimia è stata valutata con la Toronto Alexithymia Scale 20-items (TAS), un questionario auto-somministrato che esamina tre fattori: i) F1: difficoltà di identificare i sentimenti; ii) F2: difficoltà di descrivere e comunicare i sentimenti; iii) F3: stile cognitivo orientato verso la realtà esterna.

Sono stati inoltre somministrati il Beck Depression Inventory e lo State and Trait Anxiety Inventory per l'esame della depressione e dell'ansia di stato.

Risultati

L'alessitimia è stata riscontrata nel 21.4% dei pazienti con MP e nel 10.0% dei controlli.

Non sono state trovate differenze significative tra i due gruppi sul punteggio totale ottenuto alla TAS, quando la differenza è stata controllata per l'effetto dell'ansia e la depressione ($p > 0.10$), né sul punteggio ottenuto sui fattori F1 e F3.

I pazienti con MP hanno ottenuto, al contrario, punteggi significativamente più alti dei controlli al fattore F2 della TAS ($p = 0.01$).

Inoltre, i pazienti con MP sono anche risultati più depressi ($p < 0.001$) e ansiosi ($p < 0.01$) dei soggetti di controllo.

Infine, non sono emerse correlazioni significative tra i diversi aspetti dell'alessitimia la severità e la durata della MP.

Conclusioni

I risultati dello studio appaiono rilevanti nel contesto della visione dell'alessitimia come un disturbo eterogeneo in cui la disregolazione può coinvolgere selettivamente alcuni aspetti del processo di elaborazione delle emozioni.

In particolare, la difficoltà di verbalizzare e comunicare i propri sentimenti, tipicamente descritta nei soggetti alessitimici, appare caratteristica dei pazienti con MP da noi esaminati.

I nostri dati sembrano, dunque, convergere con i dati di studi precedenti che sottolineano nei pazienti con MP una specifica difficoltà nell'ambito dell'espressione emozionale.

LA SPECT CON IOFLUPANE (¹²³I) NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA PARKINSON IDIOPATICO E PARKINSON SECONDARIO: DESCRIZIONE DI TRE CASI

A. Petrone¹, **A. Bagnato**², **S. Valentini**³

¹ Dipartimento di Neuroscienze-U.O. di Neurologia -U.S.S. "Malattie Extrapiramidali"

² Dipartimento di Diagnostica per Immagini - U.O. di Medicina Nucleare

³ Dipartimento di Neuroscienze - U.O. di Neuroradiologia

Azienda Ospedaliera di Cosenza

Introduzione

I segni caratteristici della malattia di Parkinson (MDP) possono riscontrarsi frequentemente anche in altre condizioni cliniche inquadrare genericamente come sindromi parkinsoniane (parkinsonismi atipici, parkinson secondario ad idrocefalo, neoplasie, cerebropatie vascolari, farmaci neurolettici ecc). La Spect con ¹²³I consente la diagnosi differenziale fra la MDP e il parkinson secondario.

Caso 1 Donna d'anni 78. Da due anni sintomatologia caratterizzata da tremore a riposo, rigidità, bradicinesia dell'arto sup. di dx e modesta rigidità dell'arto inf. (stadio I di H&Y)

RM encefalo: voluminoso processo espansivo dell'angolo ponto-cerebellare sin. che impronta la faccia antero-laterale del ponte. SPECT ¹²³I: evidente deficit di captazione nei putamen più marcato a sinistra. La paziente è stata sottoposta a trattamento farmacologico con Levodopa alla dose di 300 mg/die con buona risposta clinica.

Caso 2 Uomo d'anni 78, da 6 mesi tremore a riposo e impaccio motorio arto sup sin.

L'esame clinico evidenzia rigidità arti di sin più accentuata all'arto superiore.

Modesta bradicinesia nelle prove di destrezza degli arti di sin (Stadio I di H&Y)

RM encefalo: Astrocitoma a sede fronto-mesiale dx.

SPECT ¹²³I: il quadro scintigrafico non evidenzia deficit di captazione degli striati.

Caso 3 Uomo d'anni 54 sottoposto nel 1979 ad intervento d'asportazione d'astrocitoma fronto-parietale sinistro con successivo trattamento radioterapico. Nel 1998 inizia a presentare una sintomatologia caratterizzata da andatura a piccoli passi con episodi di destinazione. Viene posta diagnosi di MDP e iniziato trattamento con Levodopa alla dose di 250 mg die con scarsa risposta terapeutica. Le condizioni cliniche del paziente peggiorano nel corso degli anni e nonostante l'incremento della terapia con Levodopa fino a 750 mg/die, giunge alla nostra osservazione nel settembre 2004 con un quadro clinico caratterizzato da andatura estremamente difficoltosa con frequenti fenomeni di freezing, rigidità diffusa prevalente agli arti inferiori, bradicinesia e acinesia diffusa, eloquio lento e monotono. (stadio 4 di H&Y)

RM encefalo: Vasta area corticosottocorticale con segnale liquorale frontoparietale sinistra e approccio chirurgico nella stessa sede.

Atrofia cortico-sottocorticale diffusa.

Iperlucentezza diffusa e marcata della sostanza bianca, della corona radiata e dei centri semiovali bilateralmente nelle immagini pesate in T2, DP e FLAIR, in relazione a fenomeni degenerativi Multiple minute areole d'iperlucentezza nelle immagini pesate in T2, DP, alcune delle quali con minime componenti iperintense nelle immagini pesate in T2, ipointense nelle immagini pesate in T1 e Flair in corrispondenza dei nuclei lenticolari bilateralmente e del talamo di sinistra come da lacune vascolari evolute in forma cistica e con accumuli di sostanze paramagnetiche aspecifiche e microscreezi emosiderinici.

SPECT ¹²³I: Asimmetria di captazione a livello del putamen (ridotta sul putamen sin.)

Conclusioni

Nei tre casi descritti l'indagine SPECT con ioflupane ha consentito di differenziare una MDP associata ad un neurinoma dell'acustico quale reperto occasionale nel caso 1 e due parkinsonismi secondari il primo dovuto ad un astrocitoma cerebrale e il secondo quale evento collaterale a distanza di trattamento radioterapico

AUMENTATI LIVELLI DI ENDOCANNABINOIDI NEL CSF DI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

A. Pisani¹, **S. Galati**¹, **F. Fezza**², **V. Moschella**¹, **D. Tropepi**¹, **N. Battista**^{2,3},
M. Maccarrone^{2,3}, **P. Stanzione**¹

¹ *Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina Sperimentale*

² *Scienze Biochimiche*

Università di Roma Tor Vergata

³ *Dipartimento di Scienze Biochimiche, Università di Teramo*

E' stata proposta una stretta interazione funzionale tra la trasmissione dopaminergica e il sistema degli endocannabinoidi, una classe di lipidi bioattivi responsabili dell'attivazione dei recettori dei cannabinoidi di tipo-1 (CB1) e di tipo-2 (CB2).

Infatti, vi è un'elevata espressione di recettori CB1 nello striato, a livello del quale si pensa avvenga tale interazione.

In un modello murino di malattia di Parkinson, un incremento dei livelli di anandamide, il composto meglio caratterizzato di questo gruppo, si accompagna alla perdita delle cellule dopaminergiche indotta dalla somministrazione di 6-idrossi-dopamina.

Al fine di verificare tale ipotesi nell'uomo, abbiamo valutato in questo studio 16 pazienti affetti da malattia di Parkinson clinicamente manifesta.

Sette pazienti rispondevano ai criteri per la diagnosi *de novo* della malattia di Parkinson.

Gli altri 9 erano pazienti con Parkinson allo stadio avanzato, sottoposti a completo wash-out da farmaci prima dell'analisi del liquor.

Il gruppo di controllo era costituito da 14 pazienti età-correlati, sottoposti a puntura lombare quale parte dell'iter diagnostico.

Nei casi controllo, la concentrazione liquorale media di anandamide era di 5.23 ± 1.81 pmol/mol. Di contro, i livelli di anandamide nei pazienti con Parkinson risultavano più del doppio (10.7 ± 3.2 pmol/mol; $p < 0.001$).

Il dato interessante è che i livelli di anandamide nei parkinsoniani erano indipendenti dallo stadio della malattia, dal punteggio UPDRS, o dalla loro appartenenza al gruppo *de novo* o a quello di pazienti sottoposti a wash-out da farmaci.

Tali osservazioni suggeriscono come l'aumento dell'anandamide possa riflettere un meccanismo compensatorio a cui va incontro lo striato dei pazienti parkinsoniani, volto a normalizzare la cronica deplezione dopaminergica, estendendo così per la prima volta all'uomo quanto riscontrato precedentemente in modelli animali di Parkinson.

La comprensione dell'interazione funzionale fra il sistema dopaminergico e quello degli endocannabinoidi apre nuove prospettive terapeutiche per la malattia di Parkinson.

CELLULE MONONUCLEATE DI SANGUE PERIFERICO: UN MODELLO SPERIMENTALE DI STUDIO DEL DANNO NEUROCHIMICO NELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

F. E. Pontieri, M. Giovannelli, A. Circella, D. Benincasa, C. Pellicano, F. R. Buttarelli

*Dipartimento di Scienze Neurologiche, II Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Università di Roma "La Sapienza", Clinica Neurologica Ospedale Sant'Andrea, Roma*

La diagnosi di numerose patologie neurodegenerative, inclusa la malattia di Parkinson e la malattia di Alzheimer è sostanzialmente basata su parametri clinici, essendo relativamente scarso il contributo di accertamenti di laboratorio o strumentali, almeno nelle fasi precoci di malattia.

Studi recenti suggeriscono che le cellule mononucleate di sangue periferico (PBMC) possano rappresentare un utile modello sperimentale per lo studio delle alterazioni neurochimiche e trasmettitoriali nelle malattie neurologiche degenerative.

In effetti, PBMC esprimono sulla membrana cellulare recettori dopaminergici e siti di ricaptazione della dopamina e dispongono del corredo enzimatico citoplasmatico per la sintesi di diversi neurotransmettitori, tra cui le catecolamine e l'acetilcolina.

Su queste basi, il nostro gruppo di ricerca si è rivolto allo studio di PBMC come potenziale marcatore biologico in vivo del danno neurochimico in diverse malattie neurodegenerative.

Nella malattia di Parkinson, abbiamo dimostrato una significativa riduzione delle concentrazioni intracellulari di dopamina nei PBMC sin dalle fasi iniziali di malattia.

Inoltre, sono evidenti significative riduzioni dell'immunoreattività per la tirosina-idrossilasi citoplasmatica e per il trasportatore della dopamina sulla membrana cellulare di PBMC.

Sono in corso ulteriori studi volti a determinare la specificità di queste modificazioni rispetto a pazienti con tremore essenziale e eventuali correlazioni tra le modificazioni del trasportatore della dopamina su PBMC e quelle striatali.

Nella malattia di Alzheimer, abbiamo dimostrato una lieve riduzione dell'immunoreattività per la colina-acetiltransferasi e un significativo aumento dell'immunoreattività per la dopamina-beta-idrossilasi in PBMC nelle fasi iniziali della malattia.

Il trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi ha comportato la normalizzazione dell'immunoreattività per la dopamina-beta-idrossilasi nei PBMC, suggerendo che le modificazioni di immunoreattività per l'enzima deputato alla sintesi di noradrenalina possano avere un ruolo compensatorio all'iniziale deficit colinergico nella malattia.

Infine, nella sclerosi laterale amiotrofica, abbiamo dimostrato una significativa riduzione dell'immunoreattività per il trasportatore della dopamina sulla membrana plasmatica di PBMC.

Nel complesso, i nostri dati indicano la possibilità di utilizzare PBMC per l'identificazione, anche in fase precoce di malattia, di diverse alterazioni neurochimiche proprie di differenti malattie neurodegenerative.

E' di interesse che molte delle modificazioni da noi osservate su PBMC corrispondono a quanto riportato da altri autori a livello del sistema nervoso centrale.

Pertanto, sulla base di questi dati, è verosimile che i meccanismi patogenetici alla base delle differenti malattie neurodegenerative esercitino un'azione a livello sistemico, identificabile con parametri immunocitochimici anche a livello di PBMC.

UNA NUOVA MUTAZIONE C283Y NEL GENE GJB1 IN UN PAZIENTE AFFETTO DA NEUROPATIA SENSITIVO-MOTORIA EREDITARIA E DA MALATTIA DI PARKINSON AD INSORGENZA GIOVANILE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

S. Ramat¹, **F. Massaro**¹, **P. Marini**¹, **M. Del Mastio**¹, **F. Torricelli**², **A. Amantini**¹, **M. T. De Cristofaro**³, **A. Pupi**³, **V. Bonifati**⁴, **S. Sorbi**¹

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche - A.O.U. Careggi, Firenze

² U.O. Citogenetica e Genetica - A.O.U. Careggi, Firenze

³ U.O. Medicina Nucleare I - A.O.U. Careggi, Firenze

⁴ Dipartimento di Genetica Clinica, Erasmus MC, Rotterdam

Obiettivi

Descriviamo il caso di un paziente affetto da malattia di Parkinson ad insorgenza giovanile e da neuropatia sensitivo-motoria cronica ereditaria con una nuova mutazione nel gene GJB1 (gap junction protein beta 1).

Metodi

Un uomo di 40 anni è giunto alla nostra osservazione per l'insorgenza di tremore posturale della mano destra e per la sensazione di lieve impaccio motorio all'arto inferiore destro.

All'esame obiettivo neurologico si evidenziava lieve tremore posturale degli arti di destra.

Era associato piede cavo, presente dall'età infantile, con anamnesi familiare positiva per tale condizione (difficoltà nella deambulazione e lievi deformità del piede presenti anche nella madre e nel nonno materno).

Il paziente è stato pertanto sottoposto ad una serie di esami neurofisiologici, di imaging morfologico e biomolecolare e ad analisi genetica: l'esame elettromiografico ha evidenziato diffusa neuropatia sensitivo-motoria (con velocità di conduzione < 38m/sec).

La risonanza magnetica dell'encefalo è risultata nella norma, in particolare erano assenti alterazioni della sostanza bianca e alterazioni a livello dei nuclei della base.

Una SPECT cerebrale con ¹²³I-IOFLUPANE (Datscan) ha mostrato lieve riduzione della captazione del tracciante nel putamen di sinistra (volumi di distribuzione: caudato destro 2.12; caudato sinistro 2.10; putamen destro 1.88; putamen sinistro 1.03; valori normali: caudato destro 2.58±0.42; caudato sinistro 2.57±0.37; putamen destro 2.14±0.41 putamen sinistro 2.23±0.45).

Dopo circa un anno e mezzo, per un peggioramento del tremore posturale e per la comparsa di lieve tremore a riposo degli arti di destra e di lieve bradicinesia nei movimenti rapidi alternati eseguiti con la mano destra, il paziente è stato sottoposto ad un secondo esame SPECT con ¹²³I-IOFLUPANE (Datscan), che ha evidenziato un'ulteriore riduzione della captazione del tracciante nel putamen di sinistra e la comparsa di significativa, anche se modesta, riduzione della captazione nel nucleo caudato di sinistra (volumi di distribuzione: caudato destro 2.23; caudato sinistro 1.89; putamen destro 1.50; putamen sinistro 0.68).

E' stata eseguita l'analisi genetica molecolare per indagare sia la neuropatia sensitivo-motoria cronica sia la malattia di Parkinson.

Risultati

L'analisi genetica del gene GJB1 ha evidenziato la presenza della mutazione TGC TAC al codone 283 in emizigosi; tale mutazione determina, nella proteina, la sostituzione dell'aminoacido cisteina con una tirosina (C283Y).

Tale mutazione non è stata descritta in precedenza.

L'analisi genetica per la malattia di Parkinson è in corso.

COMORBIDITA' PSICHIATRICHE NELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE PRECOCE: DIAGNOSI CATEGORIALE E DI SPETTRO

S. Ramat, S. Antonini, P. Marini, A. Pupi, S. Pallanti, S. Sorbi

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze

Introduzione e obiettivi

La Malattia di Parkinson (MP) è anche una patologia di interesse neuropsichiatrico in cui disturbi dell'umore, d'ansia e le psicosi possono essere parte integrante del quadro sintomatologico in ogni fase della malattia.

Numerosi studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che i circuiti neurali che collegano i gangli della base alla corteccia cerebrale, oltre ad essere implicati in funzioni di controllo motorio, possono svolgere un ruolo cruciale in varie funzioni cognitive e comportamentali.

Recenti ricerche hanno evidenziato che i tassi di comorbidità della MP con i principali disturbi psichiatrici si aggirano intorno al 43% per i disturbi dell'umore, 25% per i disturbi d'ansia ed 39% per quelli psicotici.

I disturbi psichiatrici spesso precedono la comparsa dei deficit motori e rappresentano un fattore determinante nella qualità di vita del paziente.

Da tali osservazioni è emersa la necessità di una attenta anamnesi psichiatrica al fine di una corretta gestione del paziente durante tutto il decorso della malattia.

Questo è uno studio preliminare che si propone di valutare i disturbi psichiatrici subclinici presenti all'esordio della MP in pazienti non trattati farmacologicamente al fine ottenere un metodo di valutazione del pz parkinsoniano non solamente nell'ambito motorio ma anche nei riguardi della sfera affettivo-comportamentale.

Materiali e metodi

Sono stati confrontati 13 pazienti con MP de novo con 12 controlli sani.

Nessun soggetto era in trattamento con farmaci psicotropi.

Su entrambe le popolazioni è stato effettuato un assessment neuropsichiatrico mediante test per diagnosi categoriale (Mini International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I. plus) e di spettro (Structured Clinical Interview for Social Anxiety, Mood Disorder and Obsessive Compulsive Disorder, SCI-Shy, SCI-Mood e SCI-Obs) con particolare riguardo ai disturbi dell'umore e ai disturbi d'ansia.

I tratti di personalità sono stati studiati nei due gruppi mediante il Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) di Cloninger.

Il risultato di tali test è stato confrontato nei pazienti parkinsoniani con il grado di malattia (valutato mediante Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS, e le scale di Hoehn-Yahr e Schwab-England) e con il reuptake dopaminergico nigrostriatale (valutato mediante SPECT ^{123I} con DatSCAN).

Risultati

Nei pazienti parkinsoniani è stata riscontrata una incidenza più elevata di disturbi dell'umore e d'ansia rispetto ai controlli.

L'analisi per spettro è risultata maggiormente sensibile nell'evidenziare tali disturbi rispetto all'analisi categoriale, indicando come vi sia una frequenza aumentata di disturbi sottosoglia nelle prime fasi di malattia.

Una significativa correlazione ($p < 0,01$) è stata riscontrata infine tra il tratto di personalità definito come Harm Avoidance e la trasmissione dopaminergica a livello dei nuclei caudato e putamen di sinistra.

"EEG GLOBAL FIELD SYNCHRONIZATION" E REPERTI NEUROPSICOLOGICI IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON CON O SENZA DEMENZA

S. Rapuzzi, L. Pugnetti, F. Baglio, E. Farina, M. Alberoni, E. Calabrese, F. Mantovani, F. Olivotto, L. De Leonardis, R. Nemni

*Unità di Neurologia Riabilitativa, IRCCS "S. Maria Nascente"
IRCCS Fondazione Don C. Gnocchi, Milano*

Obiettivi

La "global field synchronization"(GFS), percentuale delle attività elettroencefalografiche che oscillano con una fase comune ad una data frequenza indipendentemente dalla sede, è stata proposta recentemente come indicatore della connessione funzionale cortico-corticale (Koenig et al, 2001). Nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer (Alzheimer Disease, AD) sono stati dimostrati valori di GFS anomali se confrontati con quelli di controlli sani.

E' possibile pertanto ipotizzare che anche in pazienti affetti da malattia di Parkinson idiopatica (Idiopathic Parkinson Disease, IPD) e da demenza associata alla malattia di Parkinson (Parkinson Disease Dementia, PDD) presentino una deconnessione funzionale, anche se su basi patofisiologiche differenti rispetto alla AD.

Finalità di questo studio è stata quella di rilevare e quantificare le anomalie del GFS in soggetti affetti da IPD e PDD ed esplorare le correlazioni con test psicometrici che per la loro corretta esecuzione richiedano l'integrità di reti corticali diffuse.

Materiali e metodi

13 pazienti affetti da IPD, 11 affetti da PDD e 10 da AD sono stati sottoposti a test di funzionalità frontale (Token test, fluenza fonemica e categorica, attenzione divisa), memoria di lavoro e processazione visuo-spaziale (richiamo di figure immediato e ritardato, figure ad incastro, lettere incomplete). Le registrazioni elettroencefalografiche (3 minuti, 19 canali) durante riposo ad occhi chiusi sono state analizzate in accordo alla metodica di Koenig et al. al fine di ottenere una misura media del GFS in 7 bande di frequenza contigue sino a 35 Hz. 12 soggetti sani di pari età sono serviti come controlli. I gruppi diagnostici sono stati comparati mediante test multivariati ed univariati.

Risultati

I gruppi di pazienti non differiscono per età, scolarità ed assunzione media di psicofarmaci.

I soggetti di controllo presentano valori di GFS in banda delta inferiori a quelli degli AD e valori di GFS in banda alpha2 significativamente maggiori rispetto ai PDD.

Nei affetti da IPD sono presenti valori di GFS in banda alpha2 ridotti ai limiti della significatività rispetto ai controlli.

I valori GFS in banda alpha2 sono significativamente ridotti, indipendentemente dalla patologia, nei soggetti con punteggi patologici in compiti di attenzione divisa e con aprassia costruttiva, mentre i valori GFS in banda alpha 1 sono significativamente predittivi della esecuzione di test per la rievocazione immediata di figure.

Sono state trovate correlazioni ai limiti della significatività fra valori di GFS in banda alpha, MMSE e batterie di test visuospaziali.

Conclusioni

La GFS, specie nelle bande di frequenza alpha è alterata nei soggetti affetti da PDD e AD rispetto ai controlli.

Indipendentemente dalla diagnosi la GFS in banda alpha2 può essere predittiva dell'esito di test di attenzione divisa e la rievocazione immediata di figure.

I risultati neurofisiologici sembrano costituire una ulteriore convalida del diverso processo neurofisiopatologico sotteso ad AD e PD.

PROFILO NEUROPSICOLOGICO DELLE DEMENZE ASSOCIATA A PARKINSONISMO: CONFRONTO FRA PD, PDD, LBD E PAZIENTI CON AD

S. Rapuzzi, F. Mantovani, E. Farina, F. Olivotto, F. Baglio, F. De Goetzen, M. Alberoni, E. Calabrese, R. Nemni

IRCCS "S. Maria Nascente" - Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano

Obiettivi

Confrontare il profilo neuropsicologico delle demenze associate a parkinsonismo (demenza a corpi di Lewy: LBD e Parkinson-demenza: PDD) e caratterizzarlo anche tramite il confronto con la malattia di Parkinson e la tipica demenza corticale, la malattia di Alzheimer.

Metodi

Gruppi di pazienti affetti da LBD (n°= 16), PDD (n° =13), PD (n° = 21), AD (n° =14) soggetti sani (n°=11) sono stati sottoposti ad una batteria neuropsicologica atta ad esplorare le seguenti funzioni cognitive: memoria, linguaggio, abilità visuo-percettive e visuocostruttive, attenzione divisa e funzioni esecutive.

I pazienti affetti da LBD, PDD ed AD non differivano in maniera significativa relativamente ad età, scolarità e punteggio al MMSE, tuttavia risultavano significativamente differenti per età dai PD. Non si sono osservate differenze demografiche significative tra PD e controlli sani.

Risultati

I dati demografici e neuropsicologici sono stati analizzati con ANOVA e con ANCOVA quando appropriato (confronto fra pazienti affetti dalle diverse forme di demenza e gruppo PD).

Non vi erano differenze significative fra pazienti PD e controlli normali, con l'eccezione di un compito di memoria verbale a lungo termine (performance peggiore nei parkinsoniani: rievocazione immediata: p.0006, rievocazione differita: p.0065).

I pazienti affetti da LBD e PDD differivano dai pazienti con PD in compiti di linguaggio, memoria a breve e lungo termine, memoria di lavoro, funzioni visuo-percettive e visuocostruttive. (.0001 < p < .0047).

I pazienti con PDD differivano significativamente dai pazienti PD anche in un test di categorizzazione (item non categorizzati: p.0001).

Non si sono trovate differenze significative fra i gruppi AD e LBD.

I pazienti PDD avevano una performance significativamente peggiore degli AD (item non categorizzati: p.003; n° di categorie prodotte: p. 002) e degli LBD (p<.0001 e p.0057, rispettivamente) in un test di categorizzazione, mentre i pazienti AD avevano una prestazione peggiore dei PDD in un compito di memoria a lungo termine (rievocazione differita p.046).

Conclusioni

I pazienti con PDD mostrano una maggiore compromissione delle funzioni esecutive rispetto ai pazienti con PD, LBD e AD, mentre presentano prestazioni migliori rispetto a questi ultimi in un test di memoria.

Concordemente a quanto segnalato in precedenti studi, i nostri risultati confermano che la demenza associata a Parkinson si caratterizza per un pattern di tipo "frontale-sottocorticale".

I pazienti con LBD, al contrario, mostrano un pattern più simile alle forme corticali di demenza, piuttosto che un pattern misto corticale-sottocorticale come suggerito da altri Autori, suggerendo che tale malattia possa essere considerata una variante della AD.

LA SPECT CON ^[123I]FP-CIT NON DISCRIMINA TRA L'ATROFIA MULTISISTEMICA E LA MALATTIA DI PARKINSON: EVIDENZE DA UNO STUDIO SU UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI CON DIAGNOSI CLINICA E SPECIFICI CRITERI IN RM CRANIO

C. Rossi¹, **D. Volterrani**², **M. Cosottini**¹, **S. Bernardini**¹, **L. Kiferle**¹, **D. Frosini**¹, **L. Mariani**², **U. Bonuccelli**¹, **R. Ceravolo**¹

¹ Dipartimento di Neuroscienze

² Centro di Medicina Nucleare

Università di Pisa

Scopo dello studio

Per differenziare la Malattia di Parkinson (MP) da altri disturbi neurodegenerativi caratterizzati da parkinsonismo come l'Atrofia Multisistemica (AMS) sono stati condotti diversi studi attraverso il neuroimaging funzionale e molecolare in vivo.

Nonostante ciò l'inclusione di ciascun paziente in una categoria diagnostica solo sulla base di criteri clinici senza una conferma anatomo-patologica rappresenta un bias in gran parte dei precedenti studi.

Per ridurre tale bias nel presente studio i criteri clinici sono stati combinati con specifiche alterazioni in RM.

La RM encefalo pesata in T2 dimostra una ipointensità putaminale e una rima iperintensa della regione dorsolaterale del putamen in meno del 30% dei pazienti con AMS.

Nonostante la sensibilità molto bassa tale reperto è molto specifico per tale entità nosologica.

Materiali e Metodi

Sono stati reclutati venti pazienti con parkinsonismo, dieci con una diagnosi di MP ed una normale RM (età media 62.4±4.5 anni, durata di malattia 5.4±1.5 anni, UPDRS 41.9±10.8) e dieci con una diagnosi clinica di AMS variante striato-nigrica (AMS-P) e le alterazioni specifiche alla RM (età media 61.2±2.9 anni, durata di malattia 3.8±4.5 anni, UPDRS 42.7±14.5).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad uno studio SPECT con ^[123I]FP-CIT.

L'analisi dei dati è stata effettuata attraverso il calcolo dei rapporti tra la captazione putaminale e quella del caudato e la captazione aspecifica in corteccia occipitale e la valutazione degli indici di asimmetria.

I dati ottenuti dalle SPECT sono stati confrontati tra i due gruppi di pazienti e 12 controlli sani (età media 57.8±4.1 anni).

Risultati

I rapporti di captazione di entrambi i gruppi di pazienti (MP e AMS-P) sono risultati significativamente ridotti rispetto ai controlli sani ($p < 0.001$).

I pazienti con MP hanno mostrato un basso rapporto di captazione putaminale statisticamente significativo ($p < 0.05$) rispetto ai pazienti con AMS (1.57 ± 0.40 vs 1.92 ± 0.42).

Tra i due gruppi di pazienti non vi sono state differenze significative nei rapporti di captazione del caudato, negli indici di asimmetria e nei rapporti di captazione caudato-putaminale.

Conclusioni

La diagnosi differenziale tra MP e AMS-P può essere difficile se basata solo su criteri clinici.

I pazienti con MP hanno dimostrato una captazione putaminale del ^[123I]FP-CIT significativamente più bassa rispetto a pazienti con AMS-P selezionati con rigidi criteri clinici e di RM e tale dato risulta compatibile con le alterazioni neuropatologiche differenti delle due malattie.

Tuttavia la SPECT con ^[123I]FP-CIT, da sola, è di limitato valore come esame diagnostico nel differenziare i diversi parkinsonismi e si devono pertanto preferire approcci diagnostici integrati.

PARKINSONISMO REVERSIBILE ASSOCIATO AD INFEZIONE DA EBV ED ANTICORPI ANTI-NEURONE: STUDIO DI UN CASO

I. Russo, F. Roselli, A. Fraddosio, M. S. Aniello, R. Mastronardi, C. Dell'Aquila, P. Livrea, G. Defazio

Dipartimento di Neurologia e Scienze Psichiatriche - Università di Bari

Parkinsonismo ad esordio acuto è stato descritto dopo encefalite da Virus dell'encefalite giapponese, virus cocksackie B, morbillo, HIV e dopo infezione streptococcica.

Descriviamo il caso di un paziente di 16 anni che ha presentato una sindrome parkinsoniana isolata ad esordio acuto (con UPDRS motore score pari a 18) con una deambulazione a piccoli passi, disartria con eloquio monotono e privo di inflessione, bradicinesia nei movimenti ripetitivi e micrografia nella scrittura e nel disegno.

Una infezione da Epstein Barr in fase acuta è stata diagnosticata in base alle evidenze sierologiche (IgM anti-VCA positive, IgM e IgG anti-EBNA negative) in accordo ai criteri.

Lo studio di Imaging con risonanza magnetica è risultato negativo.

L'elettroencefalogramma mostrava brevi sequenze nella banda theta localizzate in sede temporale bilaterale.

L'analisi del liquor è risultata nella norma e la ricerca del genoma virale (Herpes Virus consensus) è risultata negativa.

La sindrome parkinsoniana è regredita completamente in 60 giorni, quando il paziente presentava un UPDRS (motor subscore) pari a 2.

Mediante western blot su estratti proteici ottenuti da cellule di neuroblastoma (linea SH-SY5Y, ottenuta dalla ATCC) sono stati individuati autoanticorpi sierici diretti contro un antigene di 130KDa.

Reattività autoanticorpale diretta contro antigeni neuronali è stata individuata in casi di atassia cerebellare manifestatasi dopo infezione da EBV (con autoanticorpi diretti contro almeno 5 antigeni del complesso del centrosoma) e in casi di encefalite letargica post-streptococcica (diretti contro gamma-enolasi ed enolasi neuro-specifica).

Tuttavia, questo è il primo report in cui è stato descritto un autoantigene di 130Kda in un caso di parkinsonismo legato a infezione da EBV.

Data l'alta prevalenza dell'infezione da EBV nella popolazione generale, potrebbe essere utile considerare la sierologia per EBV nel protocollo diagnostico dei disturbi dei movimenti, specialmente nei casi con parkinsonismo ad esordio acuto.

AUBADE (AUGMENTATION SYSTEM FOR ROBUST EMOTIONAL UNDERSTANDING), UNA MASCHERA INNOVATIVA PER LO STUDIO DELLE EMOZIONI

M. Santangelo¹, M. Baratti¹, G. Pirini², G. Arcuri², G. Greco¹

¹ Unità Operativa di Neurologia - Ospedale Ramazzini, Carpi (Modena)

² Dipartimento di Ingegneria Clinica, AUSL Modena

Razionale ed obiettivi

AUBADE è un sistema indossabile, intelligente per il riconoscimento automatico delle emozioni dalle espressioni facciali, sia in condizioni estreme di lavoro come i piloti di gran turismo sia in ambito medico ed a scopo di ricerca.

L'elemento di base è una maschera indossabile a cui sono collegati vari sensori.

AUBADE è un progetto co-finanziato dalla Comunità Europea a cui è coinvolto un consorzio di differenti ditte Europee, una Università Greca e l'AUSL di Modena (in particolare il Dipartimento d'Ingegneria Clinica e l'Unità Operativa di Neurologia di Carpi).

Mediante AUBADE sarà possibile studiare non solo le emozioni chiare ed evidenti con il corrispettivo correlato vegetativo, ma anche le microemozioni che sono estremamente difficili da rilevare senza l'ausilio di strumenti idonei.

Il volto è lo strumento con cui gli esseri umani trasmettono le proprie emozioni, che costituiscono l'aspetto essenziale della comunicazione non verbale.

Inizialmente l'analisi sarà focalizzata alle sei espressioni facciali primarie identificate da Eckman.

I gangli della base sono coinvolti nel processo di riconoscimento delle emozioni.

Il putamen e la corteccia frontale sono implicate nel riconoscimento del disgusto e della felicità; altre strutture cerebrali sono coinvolte in tali processi (insula, amigdala, cervelletto).

I pazienti affetti da malattia di Parkinson, come osservato in precedenti studi, presentano un deficit nel riconoscimento delle emozioni.

Metodo

Nel nostro prototipo indossabile per lo studio delle emozioni vengono registrati i seguenti parametri neurofisiologici: risposta simpatico cutanea, frequenza cardiaca ed intervallo R-R, frequenza respiratoria, attività EMG di superficie da alcuni selezionati muscoli facciali.

In particolare, il segnale EMG dei muscoli facciali rappresenta il segnale bioelettrico più importante in questo prototipo per il riconoscimento delle emozioni.

Uno specifico modulo, modulo facciale in 3D, che attualmente è in fase di sviluppo, sarà in grado di ricostruire il volto del soggetto in tempo reale ed in forma tridimensionale, secondo tre strati - algoritmi in cui il segnale EMG ha ruolo guida.

Inoltre sarà possibile l'elaborazione successiva dei dati, per ogni segnale bioelettrico.

Attualmente non sono disponibili sul mercato prototipi simili, ma solo sistemi di registrazione mediante videocamera ed EMG dei muscoli facciali oppure software per lo sviluppo di volti artificiali in grado di mimare le emozioni umane; sono sistemi concettualmente diversi.

Ciascuna emozione ha un'azione distinta sui vari settori in cui può essere suddiviso il volto.

Inoltre, l'obiettivo di AUBADE è anche lo sviluppo di nuovi materiali ed algoritmi.

Nell'attuale prototipo dalla maschera facciale viene registrata solo l'attività EMG, mentre gli altri segnali bioelettrici sono registrati secondo "metodi tradizionali" da altri settori del corpo.

Conclusioni

Nostro obiettivo dei prossimi mesi è di testare il prototipo in un gruppo di pazienti con disturbi extrapiramidali (m.di Parkinson ; parkinsonismi, tremore essenziale).

I futuri campi di applicazione e di sviluppo del prototipo AUBADE saranno sicuramente molto ampi, dai soggetti sani sottoposti a situazioni estreme di stress e di alto rischio al campo medico inteso sia come ricerca che come pratica più "routinaria" in ambito neurologico, psicologico, psichiatrico.

RAPPORTO TRA MALATTIA DI PARKINSON ED I SINTOMI NEUROPSICOLOGICI DELLA DEPRESSIONE

E. Sartorio¹, D. De Gaspari², C. Baietto², C. Siri², E. Florita¹, G. Pezzoli², E. Smeraldi¹

¹ *Divisione di Scienze Neuropsichiatriche, Istituto Scientifico Ospedale S. Raffaele, Milano*

² *Centro per la malattia di Parkinson ed i Disturbi del Movimento CTO, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano*

La depressione viene considerata il disturbo psichiatrico più frequente nella malattia di Parkinson (MDP) con una prevalenza media del 40% nei pazienti che afferiscono agli ambulatori neurologici. La sintomatologia depressiva nella MDP differisce da quella descritta nei pazienti con Depressione Maggiore (MDD); questo indica che la sindrome depressiva e il quadro del tono dell'umore sono differenti tra MDP e MDD.

Scopo dello studio

Esplorare l'ipotesi che le distorsioni cognitive possano costituire i sintomi cardine della MDD, ma non della depressione secondaria a MDP.

Abbiamo valutato le differenze nella elaborazione di stimoli emotivi tra pazienti affetti da MDP ed altri affetti da MDD

Metodi

Abbiamo reclutato 92 soggetti suddivisi in cinque gruppi in base alla diagnosi: controlli, MDP idiopatica, MDP idiopatica con MDD eutimico, MDP idiopatica con MDD ed un episodio depressivo in atto e MDD.

Sono stati somministrati a tutti i soggetti un test neuropsicologico per valutare la presenza di distorsioni cognitive (il Differenziale Depressivo), e la Beck Depression Inventory (BDI) per valutare la presenza di sintomi depressivi.

Risultati

Considerando i punteggi ottenuti alla scala BDI si osserva che 2 gruppi (MDP con episodio depressivo in atto e MDD) si collocano al di sopra del cut-off di riferimento e 3 gruppi sotto.

Inoltre, sono stati analizzati con la detezione del segnale i risultati ottenuti nel compito di riconoscimento di aggettivi positivi del DD.

Abbiamo riscontrato differenze significative tra i gruppi diagnostici nel riconoscimento degli aggettivi positivi.

In particolare, i controlli hanno mostrato più flessibilità nel riconoscimento degli stimoli positivi, mentre i pazienti con episodio depressivo in corso presentavano un criterio più rigido.

Sembra che i pazienti con MDP non utilizzino un criterio di tipo emozionale nel riconoscimento degli stimoli emotivamente connotati.

Conclusioni

Sembra che le distorsioni cognitive costituiscano la sintomatologia principale della depressione, ma non nella depressione secondaria a MDP.

Inoltre, sembra che l'assenza di un criterio emotivo per il riconoscimento degli stimoli positivi costituisca la base neuropsicologica nell'anedonia correlata alla riduzione dell'efficacia della ricompensa e dei meccanismi di rinforzo determinata dalla carenza della dopamina nella MDP.

STIFF - LIMB SYNDROME: DESCRIZIONE CLINICA DI UN CASO

A. Scaglioni, D. Medici, L. Malvezzi, E. Montanari

U.O Neurologia - Ospedale di Vaio - Azienda USL Parma

Nel 1956 Moersch e Woltman introdussero per primi il termine "stiff man syndrome" per descrivere un caso di rigidità muscolare progressiva e fluttuante con spasmi dolorosi sovrapposti.

I sintomi possono essere diffusi, Stiff Man Syndrome (SMS), interessare prevalentemente gli arti inferiori o superiori, Stiff Leg-Limb Syndrome (SLS), oppure associarsi ad encefalopatia progressiva con mioclono, Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus (PERMS).

Circa un anno fa si è presentata alla ns osservazione una signora di 62 anni (MA) con una rigidità che interessava prevalentemente gli arti superiori.

La sintomatologia era iniziata nell'Agosto 2003 con dolori alle braccia ed una progressiva rigidità agli arti superiori che è lentamente ma inesorabilmente aumentata nei mesi successivi tanto da impedirle qualsiasi movimento volontario.

L'esame neurologico, all'ingresso in reparto nell'Aprile 2004, evidenziava una grave rigidità sia distale che prossimale agli arti superiori con impossibilità dei movimenti delle dita delle mani, della flessione-estensione dell'avambraccio sul braccio e dell'elevazione ed abduzione delle braccia e spalle. Si apprezzava anche una contrattura dei muscoli paravertebrali del rachide in toto con presenza di iperlordosi ed impossibilità alla flessione del tronco.

Gli arti inferiori erano parzialmente risparmiati e la pz era in grado di deambulare in modo autonomo anche se lamentava la comparsa di crampi e dolori nel cammino.

Ipereccitabili i ROT agli arti superiori e normoeccitabili agli inferiori; r. cutaneo plantare in flessione a destra, muto a sin.

Gli esami ematici di routine ed i principali marker neoplastici sono risultati normali.

La ricerca degli anticorpi anti-GAD, anti-amfifisina, anti-Yo ed anti-Hu eseguiti sul siero e sul liquor ha dato esito negativo.

Nella norma anche le RMN dell'encefalo e del midollo spinale in toto come pure i potenziali evocati del tronco-encefalo e somato-sensoriali degli arti superiori.

L'EMG mostrava un'attività continua a riposo con unita motorie a bassa frequenza di scarica sui muscoli agonisti ed antagonisti degli arti superiori e sui paravertebrali.

Si rilevava inoltre un'attività sincrona su muscoli agonisti e reciproci antagonisti.

Durante l'attivazione motoria volontaria.

Le caratteristiche cliniche e neurofisiologiche sono suggestive di una Stiff-Limb Syndrome.

La pz non ha tollerato la terapia orale con diazepam e baclofen per comparsa di sonnolenza ed ipotensione arteriosa.

E' stata sottoposta a diversi cicli di alte dosi di immunoglobuline per 2-3 gg ed a terapia con Metilprednisolone (500 mg x 5 gg, quindi a scalare) con scomparsa dei dolori muscolari ed un lieve recupero dei movimenti delle dita delle mani e della flessione degli avambracci.

Nei mesi successivi la pz ha eseguito anche due cicli di plasmateresi con un ulteriore lieve miglioramento ed attualmente è in terapia cronica con basse dosi di Metilprednisolone.

EFFICACIA E CONFRONTO A LUNGO TERMINE DI DUE DIFFERENTI PREPARATI DI TOSSINA BOTULINICA A (BOTOX E DYSPORT) NEL TRATTAMENTO DELL'EMISPASMO FACCIALE PER UN PERIODO DI 10 ANNI

F. Soleti¹, T. Ialongo¹, A. Fasano¹, S. Lo Fermo², A. Albanese³, A. R. Bentivoglio¹

¹ Istituto di Neurologia, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

² Istituto di Scienze Neurologiche, Università di Catania, Catania

³ Cattedra di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore; Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta", Milano

Le caratteristiche cliniche e gli effetti a lungo termine prodotti dal trattamento con tossina botulinica di tipo A (BoNT-A) di 108 pazienti affetti da emispasmo facciale (HFS) seguiti negli ultimi 10 anni sono stati oggetto dello studio.

I pazienti avevano un follow-up medio e durata di malattia rispettivamente di 4,7 ±3,0 anni (0-11) e 7,9 ±5,4 anni (1-26).

In totale sono stati effettuati 665 trattamenti.

Ogni paziente ha pertanto ricevuto 6,2 ±5,5 (1-30) trattamenti.

Botox è stata usata in 492 trattamenti, Dysport in 173.

La dose media utilizzata per sessione è stata di 11,2U ±4,9 (1-50) Botox e 46,5U ±18,9 (8-130) Dysport (rapporto di dose media tra le due tossine di 4,1).

La distribuzione nel tempo della dose di BoNT iniettata nel corso di trattamenti consecutivi ha rivelato un andamento tendente all'aumento sia per Botox ($\beta = 0,35$) sia per Dysport ($\beta = 0,16$) ma statisticamente significativo solo nel primo caso ($p < 0,0000001$).

La latenza dell'effetto clinico (tempo intercorso fra iniezione ed inizio del beneficio clinico) è stata di 5,4 ±5,3 giorni (0-40) per Botox e 4,9 ±4,6 giorni (0-30) per Dysport, differenza non significativa.

La durata del miglioramento clinico è risultata essere più alta in seguito ad iniezione con Dysport rispetto a Botox: rispettivamente 105,9 ±54,2 giorni (0-480) e 85,4 ±41,6 giorni (0-330) ($p = 0,0000004$).

L'analisi longitudinale della durata del beneficio clinico ha mostrato un andamento tendente all'aumento nel tempo, indipendentemente dalla dose iniettata, per i trattamenti effettuati con Botox ($\beta = 0,12$; $p < 0,007$); la durata del beneficio per i trattamenti effettuati con Dysport è restata stabile e non tendente all'aumento nel tempo.

Il 6,0% dei trattamenti non ha prodotto alcun miglioramento della sintomatologia: ciò si è verificato nel 6,5% dei trattamenti effettuati usando Botox e nel 4,6% di trattamenti usando Dysport ($p = n.s.$).

Non è stato segnalato nessun caso di resistenza primaria o secondaria al trattamento.

Effetti collaterali, di diversa entità e gravità, si sono verificati nel 16,7% dei pazienti che avevano ricevuto Botox e nel 19,7% di pazienti trattati con Dysport, differenza non significativa.

Per cercare di individuare un rapporto di equivalenza "clinico" fra le dosi Botox e Dysport, sono stati individuati e analizzati 10 paia di trattamenti consecutivi effettuati sullo stesso paziente con le due tossine e caratterizzati da stesse condizioni cliniche pre e post trattamento (stessa gravità di malattia prima e dopo l'iniezione; stessa latenza e durata del beneficio; stessa incidenza di effetti collaterali): ne è risultata una variabilità considerevole del rapporto tra unità di Botox e Dysport, (da 2,2 a 6,4) con un valore medio di 4,3 ± 1,2, una moda di 4 e una mediana di 4,3

DIFFERENTE PRESENTAZIONE CLINICA DEI PAZIENTI CON MALATTIA DI HUNTINGTON IN RELAZIONE ALL'ETA' D'ESORDIO

P. Soliveri, D. Paridi, A. Albanese, S. Genitrini, C. Mariotti, F. Girotti

Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta", Milano

L'entità della compromissione motoria, cognitiva e psichiatrica varia considerevolmente tra i pazienti con malattia di Huntington, in parte in relazione all'età d'esordio dei sintomi.

Le forme ad esordio giovanile mostrano un quadro prevalentemente acinetico rigido ed una maggior compromissione funzionale mentre le forme ad esordio tardivo sembrano avere una maggior compromissione cognitiva.

Abbiamo esaminato i disturbi motori cognitivi e psichiatrici in 80 pazienti con malattia di Huntington ad esordio adulto in relazione a tre fasce d'età d'esordio: esordio precoce (tra 20 e 30 anni); esordio tipico (tra 30 e 50 anni); esordio tardivo (superiore a 50 anni).

Non sono stati inclusi nel nostro studio i pazienti con esordio giovanile (inferiore a 20 anni) perché afferiscono al reparto di neuropsichiatria infantile.

La valutazione cognitiva comprendeva il MMSE (valutazione cognitiva globale), il test di Raven (ragionamento non verbale), di fluenza verbale (ricerca strategica di parole), le matrici attente (attenzione), il breve racconto (memoria verbale).

La valutazione psichiatrica comprendeva le seguenti scale: la Brief Psychiatric Rating Scale (valutazione complessiva della psicopatologia) le scale di Hamilton per l'ansia e la depressione, le scale dei sintomi psichiatrici negativi e positivi della schizofrenia (SNPS e SPPS).

I risultati preliminari hanno evidenziato una maggior gravità dei sintomi nelle forme ad esordio precoce che presentavano una maggior frequenza della sintomatologia acinetica ma anche un maggior decadimento cognitivo e maggiore invalidità funzionale.

Inoltre questi stessi pazienti ottenevano un punteggio più alto negli items relativi all'apatia della scala SNPS.

Il punteggio dell'apatia tuttavia non correlava con la depressione, con la durata di malattia né con il punteggio nei test cognitivi.

Una maggior gravità dei sintomi nelle forme ad esordio precoce può essere messo in relazione ad una maggior atrofia striatale come nelle forme giovanili.

ANALOGIE CLINICHE TRA LA PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA E LA DEGENERAZIONE CORTICOBASALE

P. Soliveri, E. Ambrosoni, A. Albanese, D. Pareyson, F. Girotti

Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta", Milano

La paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e la degenerazione corticobasale (DCB) sono considerate taupatie dovute all'aggregazione anomala di proteina tau iperfosforilata nei neuroni e nelle cellule gliali.

L'entità del danno neuronale e gliale nelle due patologie ha una diversa distribuzione, prevalentemente sottocorticale nella PSP e corticale nella DCB.

A livello clinico sono considerevoli le somiglianze tra le due malattie ed è stato stimato in uno studio di accuratezza diagnostica che il 40% delle DCB erano identificate in vita come PSP.

Presentiamo gli aspetti clinici e strumentali di 5 pazienti con parkinsonismo degenerativo che condividevano i segni clinici richiesti per la diagnosi clinica di probabile PSP e DCB.

L'esordio per tutti i pazienti (3 maschi e due femmine) era tardivo, dopo i 50 anni e l'andamento progressivo con prevalenti disturbi della marcia.

Segni obiettivi erano caratterizzati da paralisi sopranucleare verticale dell'oculomotone, disartria e riduzione della fluenza verbale, cammino atassico ipocinetico, rigidità distonica asimmetrica prevalente da un lato, aprassia unilaterale dal lato più compromesso nella motilità elementare. Non erano evidenti miocloni o disturbi sensitivi corticali, le funzioni esecutive erano alterate in tutti i soggetti.

La RM mostrava atrofia del mesencefalo in 4 pazienti che coesisteva in tre con atrofia frontale posteriore e parietale, asimmetrica, più evidente dal lato controlaterale agli arti più colpiti.

I pazienti esaminati potevano essere diagnosticati come PSP o DCB utilizzando i criteri proposti per la diagnosi di entrambe le malattie.

Simili casi sottolineano l'impossibilità in alcuni parkinsonismi degenerativi di porre una diagnosi definitiva in vita in assenza di marcatori biologici specifici.

MODIFICAZIONI PRECOCI DELLA SUBSTANTIA NIGRA NELLA MALATTIA DI PARKINSON: STUDIO CON MAGNETIZATION TRANSFER RATIO (MTR)

N. Tambasco¹, **L. Pierguidi**², **L. Vaianella**², **G. P. Pelliccioli**³, **P. Calabresi**², **A. Rossi**²

¹ U.O. Neurologia, Villa Pini d'Abruzzo, Chieti

² Clinica Neurologica, Università di Perugia

³ Servizio di Neuroradiologia, A.O., Perugia

Introduzione

Nella malattia di Parkinson (MP) l'analisi MTR ha messo in evidenza valori patologici nella pars compacta (SNc), nucleo rosso (RN), sostanza bianca paraventricolare e ponte [1].
Con tale metodica è stato, inoltre, possibile distinguere MP da altri parkinsonismi [2].

Scopo

Verificare se l'analisi MTR possa essere in grado di rilevare differenze nella SNc anche in una fase iniziale della MP.

Metodica

Sono stati reclutati nello studio otto MP iniziale (H&Y = 1-1.5) (MP₁), 16 MP con malattia moderata-avanzata (H&Y = 2-4) (MP₂) e 8 controlli.

Tutti i pazienti sono stati testati con UPDRS, H&Y scale e, insieme ai controlli, con il MMSE.

Il protocollo di Risonanza Magnetica è stato condotto con un apparecchio 1.5 T acquisendo immagini (SE) T1, PD e T2-pesate.

Sono state ottenute due sequenze addizionali T1-pesate, con e senza impulso di saturazione.

Le ROI per l'analisi quantitativa dei valori MTR sono state localizzate nella SNc, substantia nigra pars reticulata (SNr) and RN, bilateralmente.

La percentuale di MT è stata quantificata calcolando la seguente formula: $MTR = [M0 - Ms] / M0 \cdot 100$, dove Ms and M0 indicano l'intensità di segnale medio con e senza magnetizzazione rispettivamente.

Risultati

Sono stati rilevati valori di MTR significativamente inferiori nella SNc sia nei MP₁ che negli MP₂, con valori MTR più bassi negli MP₂ (32.2 ± 1.4) rispetto ai MP₁ (33.3 ± 1.4).

Nessuna differenza è stata riscontrata a livello della SNr.

Una lieve, benché non significativa, riduzione è stata riscontrata nella RN in MP₁ e MP₂.

Nessuna correlazione è stata riscontrata tra MTR e lateralizzazione dei segni nella MP₁.

Conclusioni

L'analisi dei valori di MTR ha mostrato una riduzione nella SNc anche in una fase iniziale della MP, utile per la diagnosi precoce.

Inoltre, la tendenza alla riduzione dei valori nei due stadi di malattia, iniziale e moderata-severa, potrebbe essere correlabile con il progressivo declino della SNc lungo il decorso della malattia, indotta sia da perdita cellulare [3] che da attivazione gliale.

Bibliografia

Tambasco N, et al. *Neuroradiology* 2003;45:224-230

Peschel T, et al. *Mov Dis* 2004;19(9):S381

Hughes AJ, et al. *JNNP* 1992;55:181-184

ANOMALIE DELL'INTEGRAZIONE SENSORIMOTORIA ESPLORATE ATTRAVERSO LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON. L'EFFETTO DELLA TERAPIA DOPAMINERGICA

S. Tamburin^{1,2}, **G. Zanette**^{1,2}, **D. Idone**², **P. Manganotti**¹, **A. Fiaschi**¹

¹ U.O. Neurologia, Ospedale Pederzoli, Peschiera del Garda (Verona)

² Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Sezione di Neurologia Riabilitativa, Università di Verona

Background

L'eccitabilità del sistema motorio in risposta allo stimolo afferente somatosensitivo appare anomala nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP).

In particolare, l'inibizione afferente a breve latenza (SAI), che costituisce una fisiologica risposta inibitoria allo stimolo cutaneo, è stata dimostrata essere alterata nei pazienti con MP.

Obiettivi

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'effetto della terapia dopaminergica nel rinormalizzare le alterazioni della SAI nei pazienti affetti da MP.

Soggetti e Metodi

Abbiamo valutato l'effetto della stimolazione elettrica del dito mignolo sull'ampiezza dei potenziali evocati motori (PEM) da stimolazione magnetica transcranica (SMT) nel muscolo abductor digiti minimi in 8 pazienti affetti da MP in assenza e durante terapia dopaminergica.

Gli stimoli elettrici digitali precedevano la SMT ad intervalli di interstimolo (IIS) di 20 - 50 msec.

Un gruppo di 16 volontari sani è stata utilizzata come controllo.

Risultati

La stimolazione digitale causava una riduzione del PEM nei controlli (fino al 38% del PEM test) ed un anomalo potenziamento del PEM nei pazienti con MP (fino al 171% del PEM test) in assenza di terapia ($P < 0.05$).

Tali alterazioni della SAI venivano parzialmente rinormalizzate dopo la somministrazione della terapia.

Conclusioni

La stimolazione elettrica digitale determina un anomalo incremento delle risposte motorie nei pazienti con MP.

Le alterazioni della SAI possono essere normalizzate dalla terapia con L-Dopa e farmaci dopaminergici.

Questi risultati suggeriscono che l'anomala processazione degli input cutanei possa contribuire alla genesi dei sintomi parkinsoniani.

Bibliografia

1. Sailer A, Molnar GF, Paradiso G, et al. Brain 2003;126:1883-1894
2. Tamburin S, Fiaschi A, Idone D, et al. Mov Disord 2003;18:1316-1324.

DISTURBI COGNITIVI ED ECSTASY: I MODELLI SPERIMENTALI CONFERMANO UNA MARCATA VULNERABILITA' DEL SISTEMA LIMBICO

**I. Tamburini¹, F. S. Giorgi^{1,2}, F. Biagioni³, G. Frenzilli¹, M. Nigro¹, G. Battaglia³,
F. Blandini⁴, F. Fornai^{1,3}**

¹ *Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa*

² *Dipartimento di Neuroscienze Sez di Neurologia, Università di Pisa*

³ *IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia)*

⁴ *IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia*

(+/-)3,4-Metilendiossimetanfetamina (MDMA, "ecstasy") è un derivato dell'anfetamina abusato tra i giovani.

Comunemente considerata innocua, l'MDMA possiede però una tossicità imprevedibile che può determinare vari disturbi comportamentali.

Oltre agli effetti noti sui gangli della base, recenti evidenze suggeriscono che l'MDMA possa produrre alterazioni anche in aree diverse del sistema nervoso centrale (SNC).

Per esempio, gli abusatori cronici dell'MDMA sviluppano cambiamenti elettroencefalografici persistenti, nonché alterazioni funzionali del SNC, rilevabili con tecniche di neuroimaging, associate spesso ad alterazioni cognitive.

Recentemente è stato descritto un effetto tossico dell'MDMA sui neuroni corticali e, in dipendenza da particolari protocolli di somministrazione, alterazioni biochimiche e morfologiche sono state rilevate anche in ippocampo.

Nel presente studio abbiamo investigato se il trattamento con MDMA in dosi basse e ripetute produce effetti neuropatologici in aree extrastriatiali, con particolare riferimento a:

- 1) valutazione e caratterizzazione biochimica e morfologica dell'estensione e della selettività del danno neuronale in diverse aree del SNC, inclusi i gangli della base e regioni del sistema limbico, come l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia entorinale;
- 2) valutazione dell'attivazione di vie enzimatiche implicate nei meccanismi di morte cellulare;
- 3) valutazione di alterazioni del DNA nelle aree bersaglio.

Gli encefali di topi C57Black, di 9-10 settimane esposti a varie dosi di MDMA e sacrificati una settimana dopo l'ultima dose, sono stati utilizzati per: dosaggio in HPLC dei livelli di catecolamine, analisi istochimica e immunostochimica, valutazione dell'attività delle caspasi e Comet Assay in striato e in varie aree limbiche.

La misurazione dei livelli di DA, NA, 5-HT e metaboliti mediante HPLC ha dimostrato che la somministrazione ripetuta di MDMA, in dosi considerate non neurotossiche, provoca una significativa riduzione di DA e 5-HT in varie aree del sistema limbico rispetto ai controlli, ma non in striato.

L'indagine morfologica e immunostochimica per il DAT e il SERT ha confermato che la significativa riduzione dell'innervazione dopaminergica e serotoninergica è limitata alle aree limbiche esaminate, accompagnata da una marcata induzione dell'attività delle caspasi.

Nelle stesse aree, perdita cellulare è stata rilevata usando Fluoro Jade B e DAPI e mediante il comet assay è stata dimostrata la presenza di frammentazioni e rotture cromatiniche.

Questi dati evidenziano l'esistenza di una diversa soglia di sensibilità agli effetti dell'MDMA in aree diverse del SNC.

Infatti, sebbene i gangli della base rappresentino il sistema comunemente ritenuto principale bersaglio dei composti anfetaminici, responsabile dei disturbi del movimento provocati dall'abuso di queste sostanze, i nostri risultati dimostrano che le aree del sistema limbico possono essere significativamente alterate dall'assunzione di dosi basse e ripetute di MDMA, incapaci di provocare neurotossicità a livello striatale.

Vista l'importanza del sistema limbico nelle funzioni cognitive e nella memoria i nostri dati rappresentano il possibile correlato neuropatologico della compromissione funzionale di tali aree rivelata con tecniche di neuroimaging e associata al peggioramento delle performances cognitive spesso riscontrate negli abusatori di queste sostanze.

STUDIO DELL'ECCITABILITA' CORTICALE IN UN CASO DI MALATTIA DI PARKINSON AD ESORDIO PRECOCE

R. Tarletti, C. Civardi, M. Cecchin, R. Cantello

Clinica Neurologica, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

Introduzione

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) permette di studiare l'eccitabilità corticale a cranio intatto.

Numerosi studi di TMS hanno dimostrato nella malattia di Parkinson un'alterazione dell'eccitabilità corticale: in particolare essi hanno evidenziato una riduzione dei parametri TMS di eccitabilità corticale.

In letteratura non esistono studi TMS che hanno valutato l'eccitabilità corticale in pazienti affetti da malattia di Parkinson geneticamente determinata e/o ad esordio precoce.

Si presentano i risultati dello studio dell'eccitabilità corticale mediante TMS di una paziente con malattia di Parkinson ad esordio precoce.

Caso clinico

Paziente, donna, 30 anni con intermittente tremore a riposo e d'azione associato a bradicinesia e rigidità moderate all'arto superiore sinistro, esorditi circa 5 anni prima e progressivamente ingravescenti.

Gli studi RMN dell'encefalo e del midollo cervicale risultavano nei limiti di norma.

Un test con LDOPA evidenziava un miglioramento clinico superiore al 50%.

La SPECT cerebrale con ¹³¹I loflupano metteva in evidenza una importante riduzione della captazione del tracciante nei gangli della base, più grave a carico del Putamen di destra.

Venne dunque posta diagnosi di malattia di Parkinson e iniziata terapia antiparkinsoniana con pramipexolo.

Nonostante la familiarità negativa e la non consanguineità dei genitori è stata avviata indagine genetica per valutare la presenza di mutazioni del gene della parkina.

TMS

Abbiamo sottoposto la paziente a studio neurofisiologico mediante TMS.

Abbiamo valutato i seguenti parametri di eccitabilità corticale di entrambi gli emisferi: soglia a riposo, periodo silente corticale, curva di inibizione-facilitazione corticale a breve e lunga latenza.

Gli stimoli magnetici sono stati erogati mediante coil focale "a otto".

I potenziali evocati motori (PEM) sono stati registrati dal m.I. interosseo dorsale della mano bilateralmente.

Risultati

Non vi era una differenza tra i due emisferi circa la soglia di stimolazione a riposo.

Il PEM durante contrazione muscolare era aumentato nell'emisfero affetto rispetto a quello non affetto.

Nell'emisfero affetto il periodo silente e l'inibizione corticale a breve e lunga latenza risultavano significativamente ridotti rispetto all'emisfero controlaterale clinicamente non affetto.

Discussione

In accordo con i dati della letteratura nei casi ad età d'esordio più tardiva, anche nel nostro caso ad insorgenza precoce, la TMS ha permesso di evidenziare una riduzione dei parametri di eccitabilità corticale nell'emisfero affetto rispetto a quello controlaterale sano.

INIBIZIONE CORTICALE A LUNGA LATENZA E MALATTIA DI PARKINSON

R. Tarletti, C. Civardi, C. Varrasi, A. Tribolo, M. Cecchin, A. Collini, R. Cantello

Clinica Neurologica, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

Introduzione

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) permette di studiare nell'uomo l'eccitabilità corticale a cranio intatto.

Numerosi studi di TMS hanno dimostrato nella malattia di Parkinson (PD) una ridotta eccitabilità corticale: in particolare si è evidenziata una solida riduzione del periodo silente corticale.

Altri fenomeni inibitori corticali invece, quali l'inibizione corticale a lunga latenza (LICI) ha dimostrato valori molto eterogenei: infatti mentre alcuni studi iniziali hanno trovato questo parametro ridotto, gli studi successivi non hanno dimostrato differenze significative o addirittura hanno trovato questo parametro aumentato nei pazienti parkinsoniani.

Abbiamo dunque studiato la LICI in un gruppo di pazienti affetti da PD di recente diagnosi e off-terapia.

Materiali e metodi

Abbiamo studiato 15 pazienti affetti da PD, clinicamente definita.

Tutti i pazienti presentavano una iniziale sindrome parkinsoniana, asimmetrica e non avevano mai assunto terapia dopaminergica sostitutiva.

Tutti i pazienti sono stati valutati mediante scala UPDRS.

Abbiamo contemporaneamente studiato un gruppo di 10 soggetti sani di controllo, paragonabile per età con il gruppo dei parkinsoniani.

In tutti i pazienti e i controlli sono stati valutati i seguenti parametri dell'eccitabilità corticale:

- a) soglia di stimolazione durante contrazione muscolare;
- b) ampiezza massima del potenziale evocato motorio (PEM);
- c) periodo silente corticale;
- d) inibizione corticale a lunga latenza (LICI) mediante tecnica del "doppio stimolo" (due stimoli magnetici erogati attraverso il medesimo coil).

In tutti i soggetti le suddette variabili sono state studiate in entrambe gli emisferi e durante contrazione muscolare volontaria.

Risultati

I dati così ottenuti non hanno evidenziato differenze circa la soglia di stimolazione tra pazienti e controlli.

Invece si è dimostrata una differenza tra i due gruppi per il periodo silente anche se non statisticamente significativa.

Nei pazienti con PD vi è un aumento della LICI, significativa per ISI 200 ms.

Discussione

Come già evidenziato dai primi studi, la LICI risulta aumentata nella malattia Parkinson.

Per poter spiegare la diversa alterazione dimostrata nella PD di due fenomeni inibitori a lunga latenza quali la riduzione del periodo silente e l'aumento della LICI, si ipotizza che essi siano espressione di due circuiti inibitori intracorticali differenti.

EFFICACIA DEL CONDIZIONAMENTO SENSORIALE NELLA RIABILITAZIONE NEUROMOTORIA DELLA MALATTIA DI PARKINSON

C. Tassorelli¹, **L. Balloni**¹, **C. Pacchetti**², **S. Buscone**¹, **F. Mancini**², **E. Martignoni**³,
G. Sandrini¹, **G. Nappi**^{4,5}

¹ *Divisione di Neuroriabilitazione, IRCCS "C. Mondino", Pavia*

² *Unità Operativa Parkinson e Disordini del Movimento, IRCCS "C. Mondino", Pavia*

³ *Università Avogadro di Novara e Fondazione Maugeri - Istituto di Veruno*

⁴ *Direzione Scientifica - IRCCS "C. Mondino", Pavia*

⁵ *Cattedra di Neurologia, Università di Roma "La Sapienza"*

I disturbi della deambulazione nella Malattia di Parkinson sono rappresentati prevalentemente da ipo-bradicinesia, rigidità, freezing, festinazione, distonie e discinesie.

In questo studio abbiamo valutato l'effetto a breve-medio termine di un ciclo intensivo di riabilitazione della deambulazione basato sull'impiego di un condizionamento uditivo o visivo in soggetti con malattia di Parkinson, utilizzando come indicatori di efficacia i parametri dell'analisi EMGrafica del cammino.

Nello studio sono stati arruolati 20 soggetti affetti da malattia di Parkinson di cui 3 in stadio II della scala di Hoehn e Yahr, 12 in stadio III e 5 in stadio IV.

I pazienti sono stati sottoposti a ciclo intensivo di riabilitazione (una seduta quotidiana per 4 settimane) sulla base della randomizzazione in uno dei seguenti sottogruppi:

- a) trattamento riabilitativo costituito da training deambulatorio incentrato sull'impiego di uno stimolo acustico ritmico
- b) trattamento riabilitativo incentrato sulla valorizzazione dell'input visuo-percettivo.

All'inizio ed al termine di ogni ciclo di trattamento, nonché a distanza di 3 mesi, i soggetti sono stati sottoposti a valutazione clinico-funzionale e ad analisi del cammino mediante EMG di superficie.

Entrambi i trattamenti hanno fatto registrare un effetto positivo sulle prestazioni motorie con miglioramento dei punteggi nelle variabili del cammino considerate.

Infatti, l'analisi dei dati raccolti ha messo in evidenza un globale miglioramento dei parametri della deambulazione sia come struttura del passo, sia come reclutamento muscolare.

Dal punto di vista della struttura del passo è stato riscontrato un aumento della durata media, una diminuzione della durata della fase di appoggio con relativo incremento della fase volare, un aumento dell'appoggio in percentuale del tallone con stacco successivo sull'avampiede, un incremento della velocità del passo

Per quanto riguarda il reclutamento muscolare, i dati EMG hanno rilevato che la somministrazione dello stimolo acustico o visivo determina un maggior controllo della meccanica dei muscoli agonisti-antagonisti con un relativo incremento della stabilità posturale durante la marcia.

I dati ottenuti al controllo dopo 3 mesi hanno confermato l'efficacia del trattamento riabilitativo somministrato, pur riscontrando una progressiva riduzione delle prestazioni motorie globali nel tempo.

I dati preliminari finora raccolti con la stimolazione acustica suggeriscono tuttavia che questo processo di peggioramento delle performance motorie dopo la dimissione risulta rallentato nei soggetti che continuano ad applicare al proprio domicilio la tecnica appresa durante la fase intensiva.

In questo studio abbiamo dimostrato che i due protocolli riabilitativi per la rieducazione del cammino basati sull'impiego di condizionamento acustico o visivo risultano parimenti efficaci nella rieducazione del cammino nel soggetto con malattia di Parkinson.

EFFETTI DELLA DENERVAZIONE DOPAMINERGICA STRIATALE SULL'ESPRESSIONE DELLA PROTEINA FOS E SULLA MODULAZIONE DEL DOLORE: UN PONTE TRA MALATTIA DI PARKINSON ED EMICRANIA

C. Tassorelli^{1,3}, **R. Greco**¹, **M. T. Armentero**², **D. Cappelletti**¹,
G. Nappi^{1,3,4}, **F. Blandini**^{2,3}

¹ *Laboratori di Fisopatologia dei Sistemi Autonomici Integrativi*

² *Neurochimica Funzionale*

IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino"

³ *Centro Interuniversitario Cefalee e Disordini Adattativi (UCADH), Sezione di Pavia*

⁴ *Dip. di Neurologia ed Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza"*

Dati sperimentali e studi epidemiologici suggeriscono che malattia di Parkinson ed emicrania, due patologie neurologiche estremamente diverse in termini di origine, quadro clinico ed evoluzione nel tempo, possano in realtà condividere una possibile interazione sequenziale a livello fisiopatogenetico.

Il mediatore anatomico e funzionale di questa interazione potrebbe essere rappresentato dal sistema nigrostriatale o, più in generale, da un'alterazione a carico della trasmissione dopaminergica, tipicamente alterata nella malattia di Parkinson e sicuramente coinvolta anche nella modulazione centrale del dolore.

Nel presente studio abbiamo studiato, in ratti Sprague-Dawley, l'effetto della lesione nigrostriatale, indotta mediante somministrazione intra-striatale di 6-idrossidopamina, sulle risposte comportamentali al dolore fasico (tail-flick test) e tonico (formalin test).

Abbiamo quindi valutato l'effetto di tale lesione sull'iperalgia indotta da nitroglicerina, un donatore di ossido nitrico noto per la sua capacità di indurre crisi di emicrania simil-spontanee in soggetti emicranici ed ampiamente utilizzato per lo studio dei meccanismi fisiopatologici di questo disturbo nell'animale di laboratorio.

Abbiamo infine esaminato l'effetto della lesione nigro-striatale sull'attivazione neuronale (espressione della proteina Fos) indotta dalla nitroglicerina in specifiche aree cerebrali sottocorticali.

Gli animali portatori di lesione nigro-striatale hanno mostrato un aumento significativo della soglia al tail flick test, associato ad un ritardo nell'attivazione della risposta comportamentale al formalin test.

La somministrazione di nitroglicerina non ha indotto, negli animali lesionati, la tipica condizione iperalgesica.

Per quanto riguarda l'attivazione neuronale, gli animali con lesione nigro-striatale hanno presentato, rispetto ai controlli, una minore attivazione in risposta al donatore di ossido nitrico in alcune strutture ipotalamiche e troncoencefaliche coinvolte nella modulazione del dolore e delle risposte autonome.

In conclusione, i dati ottenuti mostrano come il sistema nigro-striatale svolga un ruolo determinante nella modulazione di vari tipi di dolore e come la trasmissione dopaminergica a tale livello rappresenti un mediatore della risposta neuronale sottocorticale alla nitroglicerina.

Un danno a carico del sistema nigro-striatale potrebbe quindi causare una condizione di alterata percezione del dolore, giustificando in tal modo le interazioni fra malattia di Parkinson ed emicrania riportate in letteratura.

FISIOPATOLOGIA DEI DISTURBI EXTRA-MOTORI NELLA MALATTIA DI PARKINSON: UNO STUDIO DI RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE (fMRI)

A. Tessitore^{1,2}, **V. S. Mattay**², **F. Fera**^{2,3}, **A. Russo**¹, **A. R. Hariri**²,
D. R. Weinberger², **G. Tedeschi**¹

¹ *Seconda Clinica Neurologica, Seconda Università di Napoli*

² *Clinical Brain Disorders Branch, NIMH, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland (USA)*

³ *Istituto di Neuroscienze, CNR, Piano di Lago (Cosenza)*

Introduzione

La malattia di Parkinson (MP) è causata da una disfunzione del sistema dopaminergico nigro-striatale.

In aggiunta alla classica sintomatologia motoria rappresentata da tremore, rigidità e bradicinesia, i pazienti affetti da MP presentano un ampio spettro di disturbi cognitivi e comportamentali: in particolare, deficit della memoria di lavoro (working memory) e depressione possono essere sintomi molto precoci della malattia.

Tuttavia, i meccanismi fisiopatologici che sottendono tali disturbi sono tutt'oggi poco chiari.

Obiettivi:

Lo scopo di questo studio è di valutare, con tecniche di fMRI, il ruolo del sistema dopaminergico mesocorticale e mesolimbico nella patogenesi dei disturbi cognitivi e comportamentali nella MP. Inoltre, lo studio si propone di valutare l'effetto della terapia dopaminergica orale sull'attivazione di aree cerebrali quali la corteccia prefrontale e l'amigdala.

Materiale/Metodi

Dieci pazienti con MP (2 allo stadio I e 8 allo stadio II della classificazione di Hoehn & Yahr), tutti in trattamento dopaminergico (L-dopa e/o dopamino-agonisti), sono stati studiati in due diverse sedute.

In un primo tempo in condizione "drug-off" (almeno 12 ore dopo l'assunzione dell'ultima terapia dopaminomimetica) ed una seconda volta in condizione "drug-on" (entro 1-2 ore dall'assunzione della terapia dopaminomimetica).

I pazienti, durante l'acquisizione delle immagini di fMRI, hanno eseguito un compito di working memory (N-Back task) e un compito cognitivo a valenza emozionale (riconoscimento di volti).

L'analisi statistica è stata eseguita con SPM99.

Risultati

L'analisi di gruppo delle immagini di fMRI ha evidenziato una maggiore attivazione di tutto il circuito cerebrale alla base della working memory (in particolare corteccia pre-frontale dorsolaterale e corteccia parietale bilateralmente) nei pazienti in condizione "drug-off" rispetto alla condizione "drug-on" ($p < 0.05$ corretto per comparazioni multiple) e una mancata attivazione dell'amigdala in condizione "drug off" che veniva parzialmente risolta in seguito alla somministrazione di levodopa ($p < 0.05$ corretto per comparazioni multiple).

Conclusioni

I risultati del nostro studio supportano l'ipotesi di una disfunzione del sistema mesocorticale e della corteccia prefrontale dorsolaterale alla base dei disturbi cognitivi precoci, e suggeriscono un possibile coinvolgimento del sistema mesolimbico nella genesi del disturbo depressivo nella MP.

LA MATTIS DEMENTIA RATING SCALE E LA NPI MESSI AL CONFRONTO NELLA VALUTAZIONE DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER, DEMENZA A CORPI DI LEWY DIFFUSA E LA MALATTIA DI PARKINSON CON DEMENZA, IN UNA POPOLAZIONE DEL CENTRO ITALIA

A. Thomas, S. Varanese, F. Anzellotti, K. Armellino, L. Bonanni, V. Scorrano, C. Scassa, R. Antonacci, M. Onofri

Neurofisiopatologia, Università "G. D'Annunzio", Chieti (Pescara)

Background

La Demenza a Corpi di Lewy (DCL) diffuse è una malattia che presenta segni della Malattia di Parkinson (MP) e segni della Malattia di Alzheimer (AD). 10-25% (Kosaka riporta ca 60%) dei pazienti affetti da demenza sono affetti da DCL e 25-60% dei pazienti affetti di MP presentano anche demenza (MPD). I segni clinici di DCL sono le fluttuazioni cognitive, demenza, allucinazioni visive, e parkinsonismo. Abbiamo usato dei test neuropsicologici per trovare dei variabili che possono essere utile a separare le varie entità cliniche.

Metodo

La popolazione in studio era composta da 120 pazienti afferenti alla nostra clinica per i disturbi del movimento ed al centro per la valutazione delle demenze, 40 erano affetti da MP secondo i criteri della UK Brain Bank e da demenza secondo i criteri del DSM IV, 40 pazienti erano affetti di probabile DCL secondo i criteri del Consensus del 1996 e 40 pazienti erano affetta da probabile AD secondo i criteri NINCS ADRADA.

I pazienti sono stati sottoposti ai seguenti test neuropsicologici: Mini Mental State Examination (MMSE), Mattis Dementia Rating scale (CDR) che indaga: attenzione, iniziazione-perseveranza, costruzione, concetto e memoria, Neuropsychiatric Inventory (NPI) che indaga 12 sotto item: delirio, allucinazioni, agitazione depressione, ansietà, euforia, apatia, disinibizione, irritabilità, movimenti motori aberranti, disturbi del sonno, appetito. I tre gruppi erano comparabili per età e scolarità. Nessun paziente riceveva terapia con inibitori delle colinesterasi o antipsicotici atipici. Pazienti affetti da LBD o MPD erano in terapia dopaminomimetica.

Risultati

Non ci sono differenze per età o scolarità tra i tre gruppi in osservazione.

Ci sono differenza significative per il dosaggio della L-Dopa tra MPD e DCL (0.005).

Per la Mattis DRS non ci sono differenze nei tre gruppi per gli item dell'attenzione, costruzione e il concetto. La memoria era significativamente compromessa nei pazienti affetti da AD/ DCL paragonati con pazienti affetti da MPD, dato confermato anche dai punteggi dalla MMSE ($p=0.002$) corretti per età e scolarità. La valutazione dell'iniziazione-perseveranza mostra un punteggio più alto in pazienti AD e DCL in confronto con il punteggio dei pazienti MPD, ($p=0.0598$).

Il punteggio totale della DRS separa pazienti AD da pazienti LBD/MPD ($p=0.04$).

La nostra statistica ha mostrato che la Mattis DRS è sensibile nella valutazione delle varie demenze, in specifico separa pazienti affetti da AD dai pazienti affetti da MPD o DCL, però non è abbastanza sensibile per separare questi ultime due.

La NPI ha mostrato che gli item apatia, movimenti motori aberranti, appetito, irritabilità sono significativamente compromessi nei pazienti affetti da AD e significativi in confronto con i pazienti DCL e MPD ($p=0.04$), mentre i pazienti affetti da DCL e MPD presentano punteggi maggiori nei sotto item delirio, allucinazioni, agitazione, disinibizione e disturbi del sonno sempre significativi paragonati con i punteggi dei pazienti AD (0.03).

Inoltre i punteggi degli item delirio, allucinazione e disturbi del sonno separano i pazienti affetti da DCL da quelli affetti da MPD, ma non significativamente ($p=0.063$).

In conclusione le due scale sono utile per valutare le varie forme di demenza la Mattis DRS riesce a separare AD da MPD/DCL e la NPI aiuta a distinguere la gravità dei disturbi neuropsichiatrici nella DCL e MPD.

UTILITA' DELL'APPROCCIO VISIVO ALLE IMMAGINI ^[123I] FP-CIT SPET NELLA STADIAZIONE DELLA MALATTIA DI PARKINSON

M. Tinazzi^{1,2}, **S. Ottaviani**¹, **I. Pasquin**³, **G. P. Nordera**², **G. Tomelleri**¹, **E. Fincati**⁴, **G. Moretto**¹, **A. Fiaschi**², **P. Giorgetti**³, **A. Antonini**⁵

¹Unità Operativa di Neurologia, Ospedale Civile Borgo Trento, Verona

²Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Sezione di Neurologia Riabilitativa, Università di Verona

³Unità Operativa di Medicina Nucleare, Ospedale Civile Borgo Trento, Verona

⁴Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Università di Verona

⁵Centro Parkinson, Istituti di Perfezionamento, Milano

La degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nigra provoca una perdita di trasportatore della dopamina (DAT) sullo striato.

Nella malattia di Parkinson tale disfunzione è dimostrata in vivo da SPET e PET, grazie all'impiego di ligandi specifici per DAT.

La ^[123I]FP-CIT SPET possiede alta sensibilità nella conferma diagnostica, nella dimostrazione del danno dopaminergico precoce all'esordio e nella quantificazione della progressione clinica della malattia.

Lo scopo di questo studio è

- valutare l'utilità nella pratica clinica della valutazione delle immagini SPET mediante una valutazione visiva qualitativa proposta da Benamer nel 2000;
- confermare l'esistenza di correlazione tra l'ipocaptazione striatale e la durata e gravità di malattia.

Materiali e Metodi

87 pazienti affetti da malattia di Parkinson probabile sono stati sottoposti a ^[123I]FP-CIT SPET, e sono valutati in ON mediante scala Hoehn and Yahr e sezione motoria dell'UPDRS.

La valutazione visiva delle immagini SPET è stata condotta da un neurologo non esperto, in cieco dai dati clinici dei pazienti e dagli indici di captazione specifici di ciascun nucleo.

Le immagini sono state classificate in normali o anormali (grado I, grado II, grado III) in relazione alla progressiva e bilaterale perdita di captazione dei nuclei putamen e caudato.

Risultati

Tutte le SPET sono state valutate come anormali, in particolare 21 come grado I, 53 grado II e 13 grado III.

Abbiamo trovato una correlazione statisticamente significativa tra il grado assegnato a ciascun soggetto e la durata di malattia ($p=0,01$), l'UPDRS totale ($p=0,0003$), la rigidità ($p=0,0003$), la bradicinesia ($p=0,03$) e d anche con gli indici di captazione specifica per la captazione media dello striato ($p<0,0001$). Esiste, come già verificato in altri studi, una correlazione tra gli indici di captazione dello striato, durata di malattia, UPDRS e rigidità ($p=0,0003$, $p=0,01$, $p=0,04$ risp.).

Non è stata dimostrata correlazione tra bradicinesia, tremore d'azione, posturale e captazione striatale.

Discussione

Sebbene la valutazione clinica dei pazienti sia stata fatta in ON, il nostro studio mostra che la valutazione quantitativa della captazione striatale correla con la durata e la gravità della malattia di Parkinson.

La mancata correlazione con la bradicinesia è probabilmente da ascrivere all'effetto confondente della terapia.

La ^[123I]FP-CIT SPET possiede quindi un'elevata sensibilità nella diagnosi e nella valutazione della progressione della malattia.

Il nostro studio dimostra che l'approccio visivo alle immagini SPET, permettendo al neurologo inesperto una lettura indipendente dagli indici di captazione, è utile strumento nella pratica clinica per la valutazione della gravità della malattia.

DOLORE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

M. Tinazzi^{1,2}, **C. Del Vesco**², **E. Fincati**³, **S. Ottaviani**¹, **N. Smania**², **G. Moretto**¹,
A. Fiaschi², **G. De Fazio**⁴

¹Unità Operativa Neurologia, Ospedale Civile Borgo Trento, Verona

²Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Sezione di Neurologia Riabilitativa, Università di Verona

³Clinica Neurologica, Policlino GB Rossi, Verona

⁴Istituti Ospedalieri di Bari

Il dolore è un sintomo comunemente riferito dai pazienti con la Malattia di Parkinson, e a volte può precedere la diagnosi.

In letteratura ci sono solo pochi studi, peraltro datati, che hanno cercato di stabilirne la prevalenza e le caratteristiche.

Qui riportiamo i risultati di uno studio condotto su 117 pazienti con la malattia di Parkinson, sottoposti oltre che ad un esame clinico a un questionario specifico sul dolore.

Il dolore al momento della visita è stato riportato da 47 pazienti (42%).

La tipologia del dolore è stata divisa in due sindromi dolorose ben distinte: dolore associato alle distonie (19 pazienti) e non associato alle distonie (16 pazienti), in 12 pazienti i due dolori coesistevano. Le differenze fra il gruppo di pazienti con dolore e quello senza sono state esaminate usando il chi-square test e il Mann Whitney U test.

L'associazione tra ogni variabile e il dolore sono state esaminate con modelli di regressione lineare uni e multi variata.

I pazienti con il dolore erano significativamente caratterizzati da una più lunga durata di malattia, da una più elevata frequenza di discinesie e fluttuazioni motorie e da un più lungo trattamento con L-dopa.

Inoltre i modelli di regressione lineare multivariata hanno dimostrato che il dolore distonico è significativamente correlato con le discinesie e le fluttuazioni cliniche e il dolore non-distonico è correlato alla presenza di complicanze motorie mentre non è correlato allo stadio di malattia e alla gravità dei sintomi tipici della M. di Parkinson (rigidità, tremore, bradicinesia)

Questi dati suggeriscono che il dolore sia un sintomo frequente della malattia di Parkinson, e correlato alla presenza di complicanze motorie, quindi un'attenta valutazione dei farmaci antiparkinsoniani e un eventuale aggiustamento terapeutico possono modificarne l'intensità e la sua interferenza con la vita quotidiana dei pazienti.

VARIABILITA' FENOTIPICA ATIPICA DI "DYT1-PRIMARY TORSION DYSTONIA" IN UNA AMPIA FAMIGLIA ITALIANA

M. Tinazzi^{1,2}, **E. M. Valente**³, **P. Liberini**⁴, **G. Barrano**³, **A. Bonizzato**², **A. Padovani**⁴, **G. Moretto**², **A. Fiaschi**¹, **M. Gambarin**^{1,2}

¹ *Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Sezione di Neurologia Riabilitativa, Università di Verona*

² *Unità Operativa di Neurologia, Ospedale Civile Borgo Trento, Verona*

³ *Istituto CSS Mendel, Roma*

⁴ *Clinica Neurologica, Università di Brescia*

L'obiettivo di questo lavoro è quello di caratterizzare clinicamente e geneticamente una ampia famiglia italiana con eterogeneità fenotipica di distonia primaria.

Il nostro studio ha preso in considerazione 15 membri di una ampia famiglia del nord Italia.

Dopo aver ottenuto il consenso informato, ciascun membro della famiglia è stato intervistato per constatare la storia personale e quella della famiglia e per poter escludere altre possibili cause secondarie di alterazione del movimento.

Ciascun componente è stato sottoposto inoltre ad una valutazione neurologica finalizzata a delineare il quadro distonico che è stato videoregistrato.

A tutti i pazienti è stato fatto un prelievo di sangue venoso per l'analisi genetica del DNA.

Per la conferma diagnostica le registrazioni delle valutazioni dei pazienti sono state successivamente valutate in cieco, da parte di due differenti medici neurologi esperti in disordine del movimento.

Quattro individui sono stati diagnosticati affetti da distonia primaria.

Un soggetto esaminando ha avuto un esordio in età adulta (a 45 anni) con coinvolgimento del collo e del tronco, e generalizzazione successiva in poco più di un decennio agli arti superiori ed inferiori. I muscoli del viso sono stati risparmiati.

Suo figlio, ventottenne, ha avuto una distonia d'azione alla mano destra (crampo dello scrivano) che è rimasta fenotipicamente stabile negli anni successivi.

La figlia del soggetto esaminando, ventiquattrenne, ha esordito in età giovanile con crampo dello scrivano all'arto di destra, estesa, nel giro di 10 anni, anche all'arto controlaterale.

Nessun altro distretto corporeo è stato coinvolto.

Tra i parenti di secondo e terzo grado, altri due soggetti hanno ricevuto diagnosi di distonia primaria ad esordio tardivo.

In entrambi i casi di distonia vi era coinvolgimento degli arti superiori e successiva progressione al collo e agli arti inferiori in più decadi.

Tuttavia tutti gli individui affetti sono ancora indipendenti nella maggior parte delle attività della vita quotidiana.

L'analisi molecolare genetica ha riscontrato la presenza della delezione 3bp nel gene DYT1 in tutti i parenti affetti.

La distonia primaria legata al gene DYT1 di solito viene trasmessa con tratto autosomico dominante a penetranza ridotta (30-40%).

Abbiamo analizzato un'ampia famiglia italiana caratterizzata da una marcata variabilità nell'età di insorgenza (con range compreso tra i 10 ed i 43 anni), nella distribuzione fenotipica (da focale a multisegmentale, a distonia generalizzata) e nel decorso della malattia (con tempo di generalizzazione che varia da alcuni anni a decenni)

Il nostro studio ha confermato la bassa penetranza e la marcata variabilità fenotipica associata alla mutazione del DYT1, supportando l'ipotesi, che l'espressione clinica della distonia primaria, legata al DYT1, sia modulata da fattori genetici ed ambientali ancora sconosciuti.

RECUPERO DEGLI AGGIUSTAMENTI POSTURALI NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

M. E. Tondinelli¹, M. Tofanicchio², M. Egidi¹, F. Viselli¹, A. Monge¹, C. Foti²

¹ Ospedale San Giovanni Battista, Ordine di Malta, Roma

² Dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitazione, Università di Roma "Tor Vergata"

Introduzione

La Malattia di Parkinson (MP) limita gli automatismi e gli aggiustamenti posturali.

Il tono di ogni muscolo, continuamente variabile e armonicamente concatenato al tono di tutto l'apparato locomotore, è il requisito per garantire le corrette reazioni posturali.

La rigidità extrapiramidale ostacola queste risposte essenziali.

Per tale motivo il paziente parkinsoniano diviene estremamente dipendente dal feedback visivo e dagli stimoli esterni. Il nostro obiettivo è quello di dimostrare che è possibile un recupero degli aggiustamenti posturali limitando le conseguenze dell'alterazione del tono.

I feed-back visivi, l'attenzione, gli stimoli esterni, il frazionamento del movimento in sequenze volontarie, le reazioni posturali e d'equilibrio sono le parole chiave del nostro approccio riabilitativo e possono essere sfruttati per migliorare l'autonomia del paziente.

Metodi

In uno studio cieco controllato, sono stati esaminati 28 pazienti con MP (3-4-5 H-Y), in terapia farmacologica stabilizzata ed ottimizzata da almeno 4 settimane.

Di questi, 18 sono stati trattati con frazionamento del movimento e l'ausilio di ipotesi cognitive e visive e 10 sono stati trattati con mobilizzazione muscolare segmentaria ed afinalistica.

I pazienti sono stati valutati al tempo zero e dopo 4 settimane di trattamento.

Le stime sono state effettuate attraverso le Scale di valutazione: UPDRS parte III (27, 28, 29, 30, 31); RMI (Rivermead Mobility Index Collen FM, Wade DT, Bradshaw CM. *Int Disabil Stud* 13:50-54,1991) per la determinazione della mobilità; TINETTI per la determinazione dell'equilibrio (JACS 1986;34:119-126); BARTHEL per la valutazione della capacità funzionale.

Successivamente sono stati messi a confronto i risultati ottenuti alla fine delle quattro settimane sia nei "casi" che nei "controlli" per poter valutare la percentuale di miglioramento ovvero l'EFFECTIVENESS.

EFFECTIVENESS	Casi	Controlli
UPDRS (item 27-31)	25%*	23,61%*
TINETTI	23,07%*	12,25%*
RMI	26,13%*	3,3%
BARTHEL	24,14%*	1,09%

*P<0.05

Risultati

L'analisi della UPDRS ha evidenziato nei pazienti del gruppo dei casi valori di significatività statistica non dissimili dal gruppo di controllo. L'analisi della TINETTI ha evidenziato nei pazienti del gruppo dei casi valori di significatività statistica non dissimili dal gruppo di controllo ma con percentuali di miglioramento superiori dei casi rispetto ai controlli. L'analisi della RMI e BARTHEL hanno evidenziato nei pazienti del gruppo dei casi valori di significatività statistica ridotti rispetto ai soggetti di controllo.

Conclusioni

I risultati ottenuti ci permettono di affermare che nei pazienti affetti da MP il trattamento riabilitativo basato sul frazionamento del movimento e l'ausilio di ipotesi cognitive e visive permette di ottenere significativi miglioramenti della mobilità e della capacità di vita funzionale.

GLI EFFETTI DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI IN PAZIENTI PARKINSONIANI CON PSICOSI E DEPRESSIONE IN COMORBILITA'

M. Valente ¹, E. Fabrizio ¹, A. Alessandri ¹, L. Pratesi ², P. Zughegna ¹, G. Meco ¹

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

² IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma

Introduzione

In circa il 40% dei pazienti parkinsoniani si manifesta una depressione del tono dell'umore; il 25%, invece, presenta allucinazioni e psicosi.

Quest'ultimo gruppo può manifestare, oltre alla sintomatologia psicotica, anche una depressione del tono dell'umore.

In letteratura, l'uso di antidepressivi sembra in alcuni casi migliorare e in altri peggiorare la sintomatologia di tipo psicotico.

L'obiettivo di tale studio è di identificare i fattori che determinano il miglioramento o il peggioramento della sintomatologia psicotica nei pazienti parkinsoniani trattati con antidepressivi.

Metodi

Abbiamo incluso in questo studio 20 pazienti parkinsoniani con depressione e sintomi di tipo psicotico. Tutti i pazienti presentavano allucinazioni visive e alcuni anche allucinazioni uditive e deliri.

Abbiamo correlato, quindi, la risposta ai farmaci antidepressivi con l'età, la durata di malattia e di terapia, il grado di malattia, il deterioramento cognitivo, l'uso di farmaci dopaminergici e le modifiche della sintomatologia di tipo psicotico.

Sesso	M: 6 (30%); F: 14 (70%)
Età media	75.3 (62-85)
Scala Hohen-Yahr	2.7 (2-3)
Deterioramento cognitivo	(si) 5 (25%) (no) 15 (75%)
DA agonisti	(si) 7 (35%) (no) 13 (65%)
L-dopa mg/die	598 (200-900)

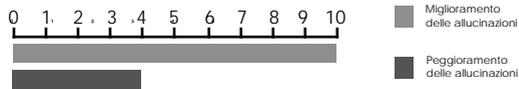
Risultati

I sintomi psicotici migliorano quando è presente una grave sintomatologia depressiva con deliri e allucinazioni, specialmente uditive, in assenza di un deterioramento cognitivo.

La stessa sintomatologia, invece, peggiora o rimane stabile nei pazienti parkinsoniani con un severo deterioramento cognitivo, un'età più avanzata, con allucinazioni prevalentemente di tipo visivo e un basso livello di depressione.

L'effetto antidepressivo era presente in entrambe i gruppi, ma era particolarmente significativo nei pazienti che presentavano un miglioramento della sintomatologia dispercettiva.

Figura 1 Differenze nella Scala di Hamilton per la Depressione dopo terapia antidepressiva ($p < 0.01$).



Conclusioni

Gli antidepressivi possono essere utili nel trattamento di allucinazioni o sintomi psicotici nei pazienti parkinsoniani con una grave depressione del tono dell'umore, in assenza deterioramento cognitivo.

SINDROME DISESECUTIVA NEI PAZIENTI PARKINSONIANI CON ALLUCINAZIONI: STUDIO PROSPETTICO LONGITUDINALE A DUE ANNI

C. Vitale², G. Santangelo¹, L. Trojano¹, N. Spera¹, A. Manciuria², C. Bucci², D. Grossi¹, P. Barone²

¹ Dipartimento di Psicologia, Seconda Università di Napoli

² Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università "Federico II", Napoli

Premesse

Nel presente studio ci proponiamo di valutare la presenza di specifici deficit cognitivi nei pazienti parkinsoniani con e senza allucinazioni e di verificare prospetticamente la stabilità e la specificità di tali deficit a distanza di due anni

Pazienti e Metodi

48 pazienti affetti da MP sono stati arruolati nel presente studio.

I pazienti con Mini Mental State Examination < 23 e con diagnosi di Depressione Maggiore, formulata secondo i criteri del DSMIV, sono stati esclusi dallo studio.

Alla visita basale sono stati somministrati questionari per valutare la presenza e la frequenza dei fenomeni allucinatori e una batteria di test neuropsicologici comprendente: test di fluenza semantica e fonologica, test di apprendimento verbale delle 15 parole di Rey, Matrici Colorate di Raven 47 (RCPM).

La severità della malattia è stata misurata a mezzo della scala di stadiazione della MP Hoehn & Yahr. A distanza di due anni i pazienti sono stati nuovamente valutati per la presenza di allucinazioni e sono stati sottoposti ai seguenti test neuropsicologici: Torri di Londra (LT), Stime Cognitive (CE), Test di Stroop (ST), Frontal Assessment Battery (FAB), Apprendimento Motorio Inverso (IML).

La frequenza e la gravità della demenza e dei disordini comportamentali sono stati valutati a mezzo della Clinical Dementia Rating Scale (CDR) e del Neuropsychiatry Inventory (NI), rispettivamente.

La presenza di depressione è stata valutata a mezzo della Hamilton Rating Scale (HDS) e della Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (MES). Le capacità funzionali sono state valutate a mezzo della Activities of Daily Living (ADL) e della Instrumental Activities of Daily Living (IADL).

Risultati

Alla visita basale 14 dei 48 pazienti arruolati presentavano allucinazioni.

Nessuna differenza significativa è emersa tra i due gruppi relativamente alle variabili demografiche e al trattamento farmacologico. I pazienti con allucinazioni presentavano una durata di malattia significativamente maggiore rispetto ai pazienti senza allucinazioni.

Nei pazienti con allucinazioni le prove di fluenza semantica e fonologica e le performances di apprendimento verbale risultavano deficitarie rispetto ai pazienti senza allucinazioni.

Nel corso di due anni, di 48 pazienti arruolati alla visita basale, 5 sono deceduti e 7 hanno interrotto lo studio. Dei rimanenti 36 pazienti, 9 presentavano ancora allucinazioni alla visita di follow-up.

12 pazienti avevano sviluppato allucinazioni durante il periodo di follow-up. 15 pazienti infine non hanno mai presentato allucinazioni. I pazienti con allucinazioni presentavano performances deficitarie nelle prove di fluenza semantica e fonologica, rispetto ai pazienti senza allucinazioni. In particolare i pazienti che presentavano fenomeni allucinatori sin dalla visita basale hanno avuto un peggioramento delle medesime performances rispetto ai pazienti che hanno manifestato tardivamente le allucinazioni e ai pazienti senza allucinazioni. Inoltre tutti i pazienti con allucinazioni presentavano deficit nelle prove di apprendimento motorio inverso e punteggi alla HDS collocati nel range della depressione. Nessuna differenza significativa è emersa tra i due gruppi nei rimanenti test neuropsicologici esplorati.

Conclusioni

I risultati del presente studio hanno dimostrato una progressiva compromissione delle prove di fluenza verbale nei pazienti parkinsoniani con allucinazioni. Questi ultimi presentano inoltre una ridotta capacità di apprendimento verbale ed un progressivo declino nelle prove di apprendimento motorio inverso, entrambe espressione di una compromissione dei circuiti frontali.

I risultati del presente studio supportano l'ipotesi di una compromissione delle funzioni frontali all'origine della comparsa delle allucinazioni nei pazienti parkinsoniani.