

Il controllo dopaminergico della plasticità sinaptica corticostriatale

Paolo Calabresi

Clinica Neurologica, Università di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia

Lo striato rappresenta il principale struttura input dei gangli della base. Sui neuroni di proiezione striatali convergono impulsi da tutte le aree corticali. Nello striato tali informazioni vengono filtrate ed inviate alle strutture output dei gangli della base. La trasmissione corticostriatale è essenziale nella regolazione dei movimenti volontari, del controllo del comportamento, delle funzioni cognitive e dei meccanismi di ricompensa. La long-term potentiation (LTP) e la long-term depression (LTD), le due principali forme di plasticità sinaptica, sono entrambe rappresentate a livello delle sinapsi corticostriatali e dipendono fortemente dall'attivazione dei recettori dopaminergici. Nel presente lavoro vengono discussi i possibili meccanismi attraverso i quali gli interneuroni striatali, in associazione ai neuroni spinosi striatali ed alla dopamina endogena, influenzano l'induzione ed il mantenimento di LTP e LTD. Viene anche proposto un modello nel quale si ipotizza che le oscillazioni spontanee del potenziale di membrana dei neuroni che proiettano dallo striato (i cosiddetti "up" e "down states"), predispongono la sinapsi verso l'induzione preferenziale di LTP o LTD. Infine viene discusso come la dopamina endogena influenzi in modo cruciale i cambiamenti nella plasticità sinaptica indotti da stimoli patologici, quali, ad esempio, l'ischemia sperimentale.

Introduzione

Lo striato rappresenta la principale struttura input dei gangli della base; i neuroni che proiettano dallo striato ricevono afferenze da tutte le aree della corteccia cerebrale e svolgono un cruciale ruolo integrativo, portando all'apprendimento di sequenze motorie e cognitive (Graybiel et al., 1994). I neuroni spinosi medi GABAergici rappresentano la principale (>95%) popolazione neuronale dello striato e modulano il segnale output dei gangli della base attraverso l'interazione con tre principali sottoclassi di interneuroni: interneuroni GABAergici, parvalbumina-positivi, denominati fast-spiking per le loro caratteristiche elettrofisiologiche; interneuroni NADPH diaforasi- e somatostatina-positivi, denominati interneuroni "low-threshold spike" (LTS); grandi interneuroni colinergici non spinosi. Afferenze corticali raggiungono i neuroni GABAergici che proiettano dallo striato, sui quali esercitano una potente influenza eccitatoria glutamatergica. Afferenze dopaminergiche dalla substantia nigra pars compacta (SNpc) convergono con i segnali corticali, supportando così l'ipotesi di un ruolo dello striato nella processazione dei segnali di "reward" che dipende dall'interazione tra la trasmissione dopaminergica nigrostriatale e gli stimoli glutamatergici provenienti dalle aree corticali. Si pensa che i cambiamenti sinaptici a lungo termine attività-dipendenti siano alla base della capacità del cervello di tradurre esperienze in memorie e sembrano rappresentare il

modello cellulare che sta alla base dell'apprendimento e dei processi di memoria. Le due forme "classiche" di plasticità sinaptica a lungo termine, la long-term potentiation (LTP) e la long-term depression (LTD), sono ampiamente espresse a livello delle sinapsi eccitatorie in tutto il cervello e sono state entrambe descritte a livello delle connessioni corticostriatali, nelle quali potrebbero essere alla base dell'apprendimento di abilità motorie, delle prestazioni cognitive e dei meccanismi di ricompensa (Calabresi et al., 1996). La dopamina influenza i processi fisiologici dello striato attraverso diversi meccanismi, inclusa la modulazione di diverse correnti dipendenti dal voltaggio. L'induzione della plasticità sinaptica nello striato richiede l'interazione tra dopamina ed altri neurotrasmettitori, in primo luogo il glutammato [che agisce sia sui recettori ionotropici (NMDA e AMPA) che metabotropici], ma anche acetilcolina, nitrossido (NO) e cannabinoidi endogeni (ECBs). La dopamina, agendo sui recettori dopaminergici del sottotipo D1 (D1 e D5) e del sottotipo D2 (D2, D3 e D4), influenza in modo cruciale l'induzione della neuroplasticità a livello delle sinapsi corticostriatali. La necessità della dopamina per l'induzione di LTP e LTD striatali rende queste due forme di plasticità sinaptica uniche in confronto con cambiamenti sinaptici a lungo termine in altre aree cerebrali. Infatti, sebbene la dopamina endogena sia richiesta per il mantenimento e la modulazione della plasticità sinaptica ippocampale non sembra essere implicata nella loro induzione. Al contrario, nello striato, un certo livello di dopamina endogena sembra essere necessario per l'induzione sia dell'LTP che dell'LTD. In anni recenti, significativi progressi sono stati fatti nel campo della plasticità sinaptica, incluso il chiarimento del ruolo della dopamina nella sua regolazione. Tuttavia, diverse domande sul controllo mediato dalla dopamina della neuroplasticità corticostriatale sono ancora senza risposta. Come può la modalità di rilascio di dopamina dalla SNpc indurre preferenzialmente una LTP o una LTD? Come cooperano le due differenti classi di recettori dopaminergici per indurre queste forme di plasticità neuronale? Come possono diverse condizioni patologiche associate a malattie acute e neurodegenerative influenzare la plasticità sinaptica corticostriatale dipendente dalla dopamina? Ed infine, queste forme di plasticità dipendenti dalla dopamina possono rappresentare il correlato neuronale dei processi di "reward"?

Una vecchia domanda: la dopamina ha azione eccitatoria o inibitoria sui neuroni striatali?

Il preciso meccanismo attraverso il quale la dopamina regola le attività fisiologiche delle cellule striatali bersaglio non è stato ancora completamente chiarito. *In vivo*, studi pionieristici di elettrofisiologia hanno suggerito sia azioni eccitatorie che inibitorie della dopamina sui neuroni striatali. I primi studi *in vitro* mostrarono che sia i recettori D1 che i D2 modulano molteplici correnti voltaggio-dipendenti nei neuroni spinosi medi che proiettano dallo striato. La dopamina, attraverso la sua interazione con i recettori D1, può indurre una inibizione reversibile delle scariche di potenziale d'azione mediata dal Na^+ nei neuroni striatali e riduce la trasmissione eccitatoria nello striato in modo voltaggio-dipendente; quest'ultimo effetto è evidente a di livelli di depolarizzazione del potenziale di membrana e assente a valori di iperpolarizzazione. La dopamina modula anche correnti ad alto voltaggio attivate dal Ca^{2+} , riducendo reversibilmente le correnti al Ca^{2+} di tipo N e P, poten-

ziando le correnti di tipo L nei neuroni striatali attraverso un meccanismo mediato dalla proteinchinasi A (PKA). Al contrario, l'attivazione dei recettori del sottotipo D2 sopprime le correnti transmembrinarie al Ca^{2+} attraverso i canali del Ca^{2+} di tipo L e modula le correnti al K^+ . Un effetto inibitorio della stimolazione dei recettori D2 è evidente in seguito alla aumentata espressione dei recettori D2 in seguito a deplezione di catecolamine o a seguito di sviluppo di sensitizzazione recettoriale conseguente a trattamento cronico con antagonisti dei recettori dopaminergici. La dopamina ha anche un ruolo cruciale nella regolazione delle funzioni di filtrazione dei circuiti intrastriatali agendo sulla rete interneuronale striatale intrinseca. Tutti i dati attuali supportano l'ipotesi che la dopamina probabilmente esercita molteplici azioni sull'attività fisiologica dei neuroni striatali, sia inibendo che potenziando l'attività neuronale evocata, in funzione del livello di depolarizzazione di membrana e dello stato fisiologico del neurone.

La scoperta della long-term depression

Fin dai primi anni '90, studi pionieristici *in vitro* hanno dimostrato che una stimolazione ad alta frequenza (HFS) delle fibre corticostriatali utilizzando un treno d'impulsi a 100Hz, in associazione col firing neuronale postsinaptico, induce consistentemente una LTD della trasmissione sinaptica glutammatergica sui neuroni striatali di proiezione (Calabresi et al., 1992). Questa forma di plasticità sinaptica non era influenzata dall'applicazione di antagonisti del recettore NMDA ma era ridotta in modo significativo da antagonisti del recettore glutammatergico metabotropico (Calabresi et al., 1992). Un ruolo cruciale della trasmissione dopaminergica nell'induzione di LTD striatale è stata dimostrata sin dalla prima descrizione dell'LTD (Calabresi et al., 1992). Sia gli antagonisti dei recettori D1 che dei recettori D2 bloccano l'LTD, la quale è anche assente in neuroni ottenute da ratti nei quali il sistema dopaminergico nigrostriatale è stato lesionato con iniezione unilaterale intranigrale di 6-idrossidopamina (6-OHDA) (Calabresi et al., 1992). Su fettine depri- vate di dopamina è stato possibile ripristinare l'induzione di LTD per mezzo di una co-somministrazione di un agonista D1 e un agonista D2, suggerendo così che i recettori D1 e D2 agiscono sinergicamente nello striato per permettere l'induzione dell' LTD (Calabresi et al., 1992). Pochi anni dopo fu dimostrato nello striato un ruolo cruciale dei recettori D2 nella regolazione dei cambiamenti a lungo termine nell'efficacia della trasmissione sinaptica per mezzo di registrazioni su topi geneticamente modificati privi del recettore D2 (Calabresi et al., 1997). Nei topi privi del recettore D2 non fu possibile dimostrare LTD in seguito a stimolazione tetanica delle fibre corticostriatali. Infatti, le sinapsi dei topi mutanti mostrarono una LTP, anche in presenza di ioni Mg^{2+} nel medium cellulare, condizione nota per inattivare i recettori glutammatergici NMDA. È interessante inoltre notare che la LTD sia altresì assente anche in modelli genetici di parkinsonismi familiari ad esordio precoce, come nei topi privi del gene DJ-1, una causa comprovata di malattia di Parkinson a trasmissione autosomica recessiva negli umani. I topi mutati per DJ-1 mostrano un numero normale di neuroni dopaminergici nella Substantia Nigra ma presentano una marcata riduzione del flusso evocato di dopamina nello striato, principalmente come conseguenza di un aumentato reuptake.

Possibili meccanismi "feedforward" e "feedback" nel controllo dell'LTD

Nello striato esiste un cruciale equilibrio tra dopamina e acetilcolina, e l'acetilcolina sembra essere un mediatore chiave della plasticità striatale dipendente dalla dopamina (Calabresi et al., 2006). Il rilascio di dopamina è fortemente modulato dall'attivazione dei recettori nicotinici localizzati sui terminali nervosi dopaminergici nello striato, e l'attivazione dei recettori nicotinici, durante l'attivazione sinaptica, sembra interagire con gli input dopaminergici che portano all'LTD striatale. In accordo con tali evidenze, un ruolo cruciale nel controllo dopaminergico dell'induzione dell'LTD corticostriatale è stato suggerito per gli interneuroni colinergici striatali.

Un ruolo cruciale nell'induzione di LTD corticostriatale è stato anche suggerito per la sintesi postsinaptica e il rilascio di endocannabinoidi (Gerdeman et al., 2002). L'attivazione dei recettori D2 è stata collegata al rilascio di endocannabinoidi ed un aumentato rilascio di endocannabinoidi da parte della dopamina sembra essere essenziale per l'induzione dell'LTD indotta da endocannabinoidi. Inoltre, l'antagonista del recettore D2 sulpiride può bloccare completamente l'LTD indotta da endocannabinoidi, mentre il quinpirolo, un agonista del recettore D2, ne aumenta l'ampiezza. La dopamina sembra avere un ruolo anche nella modulazione del controllo a feedforward esercitato dalla via del NO-cGMP sull'LTD corticostriatale. Infatti, la nitrossido sintetasi neuronale (NOS) è attivata *in vivo* dal firing delle cellule dopaminergiche nigrostriatali attraverso un meccanismo dipendente dai recettori D1 e D5, e la stimolazione dei recettori D1 e D5 situati sugli interneuroni striatali che producono NO portano al rilascio di NO da queste cellule e sembrano influenzare in modo cruciale la fase di induzione dell'LTD (Centonze et al., 2003).

Long-term potentiation: una parallela, ma opposta, forma di plasticità sinaptica

In modo simile all'LTD, l'LTP è considerato un modello di apprendimento a livello cellulare ed è cruciale per l'immagazzinamento e il recupero di informazioni neuronali in diverse aree cerebrali. Nello striato, l'LTP è stato inizialmente rivelato con la rimozione degli ioni Mg^{2+} dal medium esterno (Calabresi et al., 1992). Per mezzo della deinattivazione del recettore canale NMDA questa condizione sperimentale ha rivelato una componente del potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP), che veniva potenziata da attivazione tetanica e ripetitiva delle fibre corticostriatali e che era NMDA-dipendente (Calabresi et al., 1992). Inoltre, registrazioni intracellulari *in vivo* hanno mostrato che un'attivazione ripetitiva delle afferenti corticali induce LTP striatale se combinata con depolarizzazione postsinaptica. In modo simile all'LTD, l'induzione dell'LTP a livello delle sinapsi corticostriatali veniva bloccata dalla denervazione unilaterale dopaminergica con l'utilizzo di 6-OHDA. Tuttavia, nonostante i recettori D1 e D2 interagiscano sinergicamente per indurre la formazione di LTD, sembrano agire in modo opposto durante la fase di induzione dell'LTP. L'LTP corticostriatale è bloccato da antagonisti D1 e D5 ed è perduta in topi privi del recettore D1 (Centonze et al., 2003). Al contrario, l'attivazione dei recettori D2 normalmente esercita un controllo negativo sulla formazione dell'LTP NMDA-dipendente. L'LTP è significativamente aumentato sia utilizzando l'antagonista

del recettore D2 L-sulpiride o in topi geneticamente privi del recettore D2, mentre l'agonista selettivo per il recettore D2 quinpirolo non solo blocca LTP, ma svela anche l'LTD quando la stimolazione ripetitiva dei terminali corticostriatali è applicata in un medium privo di Mg^{2+} extracellulare (Calabresi et al., 1997). Come descritto per l'LTD, sembra esistere un equilibrio sinaptico cruciale tra dopamina ed acetilcolina nello striato. I grandi interneuroni colinergici striatali svolgono un ruolo integrativo essenziale all'interno del circuito neuronale intrinseco nel quale operano (Calabresi et al., 2000) e l'acetilcolina endogena influenza le concentrazioni di dopamina agendo sui recettori nicotinici presinaptici. È interessante che la dopamina, attraverso l'attivazione dei recettori D5, sia richiesta per l'induzione di un LTP NMDA-indipendente descritto negli interneuroni colinergici. Quindi, gli interneuroni colinergici striatali sembrano partecipare anche attivamente nei processi di memoria subendo cambiamenti a lungo termine dipendenti dalla dopamina nell'efficacia sinaptica. Inoltre, interneuroni colinergici striatali e i neuroni dopaminergici mostrano opposte, ma coincidenti, attività correlate a fenomeni di reward, suggerendo che la dopamina possa potenzialmente interferire con l'acquisizione delle risposte comportamentali a stimoli correlati alla gratificazione interagendo con l'acetilcolina. Nello striato, la stimolazione dei recettori D1 e D2 innesca effetti opposti sui livelli intracellulari di cAMP, stimolando ed inibendo, rispettivamente, l'attività dell'adenilato-ciclastasi. I livelli intracellulari di cAMP modulano l'attività della PKA cAMP-dipendente. Un substrato prevalente della PKA nei neuroni spinosi è la DARPP32 regolata dalla dopamina e dal cAMP, la quale, a sua volta, funziona come potente inibitore della protein-fosfatasi 1 (PP1). La PP1 regola l'attività funzionale di molti effettori fisiologici, inclusi i recettori glutamatergici NMDA ed AMPA. È interessante come sia LTP che LTD siano aboliti in assenza di DARPP32, suggerendo che la stimolazione della via recettore D1-PKA-DARPP32-PP1 sia necessaria per l'induzione di queste due forme opposte di plasticità sinaptica. Inoltre, la dopamina può aumentare le correnti del recettore canale NMDA in neuroni spinosi striatali attraverso un meccanismo mediato dai recettori D1 e dalla DARPP32. Questo meccanismo potrebbe avere un ruolo cardine nell'induzione dell'LTP corticostriatale.

Controllo dopaminergico delle forme patologiche di plasticità neuronale

Sebbene l'ipotesi attuale consideri i cambiamenti duraturi della trasmissione glutamatergica correlati sinaptici "fisiologici" dei processi di apprendimento e memoria, molte delle vie molecolari coinvolte nell'induzione e nel mantenimento di LTP ed LTD sono osservate anche durante modificazioni plastiche a livello sinaptico indotte da stimoli patologici. La dopamina sembra anche influenzare in modo cruciale queste forme "patologiche" di plasticità sinaptica.

Discinesie indotte dall'L-DOPA

Poiché il morbo del Parkinson (MP) è caratterizzato principalmente dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici che proiettano allo striato, sono stati svolti numerosi studi su modelli sperimentali di MP per definire le modificazioni delle principali forme di plasticità neuronale striatale. Nel modello di MP indotto dalla 6-OH-DA l'LTP è perduto. Tuttavia, negli animali con lesioni unilaterali della Substantia

Nigra provocate con 6-OHDA, l'LTP corticostriatale può essere ripristinato dal trattamento cronico con la L-DOPA, precursore della dopamina (Picconi et al., 2003). La L-DOPA è ancora l'indicazione terapeutica più efficace per i pazienti affetti da MP. Sfortunatamente, nella maggior parte dei pazienti affetti da MP si verificano drammatici effetti collaterali a lungo termine del trattamento con questo farmaco, rappresentati da movimenti involontari, o discinetici. È interessante notare che, dopo l'induzione dell'LTP a livello delle sinapsi corticostriatali, un protocollo di stimolazione a bassa frequenza (LFS) è in grado di invertire l'EPSP precedentemente potenziato ai livelli pre-LTP. Questa forma di plasticità, chiamata "depotential", sembra facilitare la memorizzazione delle informazioni nelle reti neuronali ed è selettivamente perduta solo negli animali discinetici trattati cronicamente con la L-DOPA, mentre gli animali che non sviluppano movimenti involontari mantengono l'inversione fisiologica dell'intensità sinaptica dopo LFS (Picconi et al., 2003). Inoltre, la mancanza di depotential che probabilmente rappresenta il correlato elettrofisiologico dei patterns motori anomali è attribuibile ai cambiamenti che avvengono lungo la via recettore D1-PKA-DARPP 32-PP1, poiché gli agonisti del recettore D1 e gli attivatori dell'adenilato-ciclastasi possono prevenire la depotential indotta da LFS (Picconi et al., 2003).

Controversie

La caratterizzazione dell'azione fisiologica della dopamina nel modulare i cambiamenti sinaptici striatali a lungo termine è complicata dalla distribuzione differenziale dei recettori D1 e D2. Infatti, sebbene ancora oggetto di controversie, l'opinione predominante ipotizza che i recettori D1 e D2 siano segregati in due sottopopolazioni di neuroni spinosi GABAergici, che formano due vie efferenti che si pensa differiscano nei loro target assonali. In accordo con questa ipotesi, i recettori D1 sono presenti principalmente nei neuroni striatonigrali della "via diretta", mentre i recettori D2 sono espressi principalmente dai neuroni striatopallidali della "via indiretta". Poiché l'induzione dell'LTD richiede l'attivazione sia dei recettori D1 che dei recettori D2, in accordo con questa ipotesi, l'LTD potrebbe essere indotto nei neuroni di solo 1 dei 2 sistemi di proiezione dello striato. A causa dell'alta percentuale dei neuroni che manifestano LTD (Calabresi et al., 1992), è possibile ipotizzare che l'induzione di LTD nei neuroni che esprimono recettori D1 potrebbe essere sostenuta dalla riduzione del tono recettoriale D1 dipendente dai recettori D2, mentre nei neuroni che esprimono i recettori D2 l'attivazione dei recettori D1 potrebbe essere richiesta per facilitare il rilascio di NO dagli interneuroni NOS-positivi. D'altra parte, in accordo con le analisi dell'espressione del mRNA, sembra possibile che una sottopopolazione di neuroni spinosi medi esprima entrambi i sottotipi recettoriali D1 e D2. In accordo con l'ipotesi della coespressione dei due sottotipi recettoriali dopaminergici, tutti i meccanismi descritti che sono alla base dell'induzione del LTD e del LTP potrebbero essere potenzialmente rappresentati nello stesso neurone e attivati differenzialmente, in funzione dall'attività fisiologica. Il modo in cui il pattern di rilascio della dopamina conduca ad una differente attivazione dei recettori dopaminergici, influenzando così le sinapsi verso l'induzione preferenziale di LTP o LTD, è tuttora oggetto di dibattito. È interessante notare che la misurazione in vivo dei tempi di fluttuazione spontanea nel po-

tenziale di membrana dei neuroni striatali ha dimostrato che queste cellule mostrano degli spostamenti subliminali spontanei del potenziale di membrana, che fluttua tra uno stato "down" iperpolarizzato e uno stato "up" depolarizzato. Entrambi i potenziali di membrana prescelti sono sottosoglia e i potenziali d'azione generalmente sembrano essere scatenati da fluttuazioni nello stato "up". È stato ipotizzato che questi spostamenti nel potenziale di membrana potrebbero riflettere il firing della cellula corticale che fornisce un input eccitatorio, e in questo modo rappresentare la conseguenza di input convergenti che derivano da differenti aree corticali. Perciò, la trasmissione ripetitiva a livello di una sinapsi corticostriatale (come quella emulata nel protocollo HFS) che avviene nello stato "up" associata alla robusta attivazione dei recettori dopaminergici favorirà probabilmente l'induzione di un LTP, conformemente alla più alta probabilità di apertura dei recettori NMDA a valori di stato "up" del potenziale di membrana. Al contrario, lo stesso stimolo tetanico che avviene durante lo stato "down", accompagnato solo da una debole stimolazione di recettori dopaminergici, porterà probabilmente ad un LTD. Infatti, l'induzione dell' LTD richiede probabilmente un input dopaminergico più debole a causa della più alta affinità dei recettori D2 per la dopamina rispetto ai recettori D1. Sebbene il modello dello stato "up" e "down" chiarisca l'attività corticostriatale osservata in vivo in animali anestetizzati, lo stato di veglia sembra essere associato ad un pattern striatale completamente differente di eventi sinaptici depolarizzanti di ampiezza variabile, disorganizzati temporalmente. Le forme di plasticità Hebbiane agiscono con regole di feedback positivi che rendono i neuroni incapaci di codificare cambiamenti plastici successivi. Al contrario le forme omeostatiche di plasticità potrebbero procurare il feedback negativo globale necessario a mantenere l'intensità sinaptica e la plasticità all'interno di un range funzionalmente dinamico.

È interessante notare che è stato recentemente dimostrato che l'LTP e l'LTD possono essere selettivamente indotti da differenti pattern di stimolazione e sono evocati con efficienza simile nei moduli Hebbiani e non-Hebbiani. Questa ultima osservazione suggerisce che la plasticità bidirezionale potrebbe verificarsi nella stessa sinapsi striatale, procurando un efficiente meccanismo omeostatico di regolazione delle sinapsi corticostriatali e di conseguenza evitando la saturazione sinaptica. Inoltre, l'attività striatale è cruciale nella comprensione delle contingenze tra risposte finalizzate e conseguenze (premio o punizione). I neuroni dopaminergici mostrano attivazione fasica seguita da depressione in risposta a stimoli nuovi o intensi, specialmente durante eventi ambientali con valore gratificante. È così possibile ipotizzare che tale input dopaminergico fasico, che si verifica simultaneamente con l'attivazione ripetitiva delle fibre corticostriatali e lo stato "up" del neurone post-sinaptico, favorirà l'induzione dell'LTP. Al contrario, poiché l'induzione dell'LTD probabilmente richiede un input dopaminergico più debole, questa forma di plasticità potrebbe avvenire in condizioni associate con un ridotto firing cellulare dopaminergico, così come nell'assenza di una gratificazione prevista. In accordo con ciò, misurazioni elettrofisiologiche ottenute da neuroni striatali di proiezione hanno dimostrato che la stimolazione della Substantia Nigra induce in maniera riproducibile il potenziamento dei potenziali post-sinaptici corticostriatali, in funzione dell'attivazione dei recettori dopaminergici. Questo ultimo studio supporta consistentemente il ruolo della dopamina nel controllo dell'LTP e LTD nell'acquisizione di comportamenti appresi legati alla gratificazione (reward).

Note conclusive e prospettive future

L'attivazione dei recettori dopaminergici sembra rappresentare un fattore cruciale nella formazione delle due forme alternative di neuroplasticità a livello delle sinapsi corticostriatali. L'LTP e LTD sono fortemente influenzati dalla dopamina prodotta dalla Substantia Nigra. È interessante notare che la dopamina è coinvolta nel controllo dell'induzione dell'LTD indotto da altri neurotrasmettitori: la dopamina, agendo sui suoi recettori D2, porta al rilascio di ECBs e a un LTD dipendente dagli ECBs; la stimolazione dei recettori D2, che inibisce il rilascio dell'acetilcolina dagli interneuroni colinergici ed elimina l'attivazione acetilcolina-dipendente dei recettori M1 localizzati nei neuroni spinosi medi, facilita l'induzione di LTD e la stimolazione dei recettori D1 e D5 localizzati sugli interneuroni striatali NOS-positivi conduce alla produzione di NO e facilita l'LTD attraverso la via del cGMP (Centonze et al., 2003). La dopamina sembra influenzare numerose forme di cambiamenti della plasticità sinaptica associati a condizioni patologiche umane, come ad esempio la tossicodipendenza o le discinesie indotte dall'L-DOPA. Il trattamento con cocaina può indurre una perdita del depotenziamento nelle sinapsi corticostriatali che probabilmente è alla base della persistenza del comportamento di dipendenza nonostante lo sforzo dei tossicodipendenti di astenersi dall'uso della droga. Di conseguenza, la plasticità sinaptica striatale sembra avere un ruolo cruciale nella dipendenza e nella formazione dei comportamenti ripetitivi (habit) (Gerdeman et al., 2002). Inoltre, lo sviluppo della discinesia nei pazienti con MP trattati con la L-DOPA probabilmente dipende dalla perdita di specifiche forme di plasticità sinaptica a livello delle sinapsi corticostriatali. Infatti, il depotenziamento sinaptico è selettivamente perso negli animali discinetici cronicamente trattati con L-DOPA (Picconi et al., 2003), e la plasticità tipo LTP è carente nei pazienti affetti da MP ed è ripristinata dalla L-DOPA nei pazienti non discinetici, ma non in quelli discinetici (Morgante et al., 2006). Perciò, i patterns motori anormali osservati in questa disabilitante malattia dell'uomo probabilmente riflettono l'induzione di circuiti neuronali anormali all'interno della rete neuronale dei gangli della base. Lo studio dei meccanismi alla base della modulazione dei neuroni striatali da parte della dopamina potrebbe fornire nuovi spunti per la comprensione delle forme di plasticità sinaptica patologica dipendenti dalla dopamina e fornire nuove ipotesi riguardo il loro potenziale ruolo nelle condizioni patologiche umane.

Bibliografia

- Calabresi, P. et al. (1992) Long-term synaptic depression in the striatum: physiological and pharmacological characterization. *J. Neurosci.* 12, 4224–4233
- Calabresi, P. et al. (1996) The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunctions of the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 19, 19–24
- Calabresi, P. et al. (1997) Abnormal synaptic plasticity in the striatum of mice lacking dopamine D2 receptors. *J. Neurosci.* 17, 4536–4544
- Calabresi, P. et al. (2000) Acetylcholine-mediated modulation of striatal function. *Trends Neurosci.* 23, 120–126
- Calabresi, P. et al. (2006) A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine–acetylcholine synaptic balance. *Lancet Neurol.* 5, 974–983
- Centonze, D. et al. (2003) Receptor subtypes involved in the presynaptic and postsynaptic actions of dopamine on striatal interneurons. *J. Neurosci.* 23, 6245–6254
- Gerdeman, G.L. et al. (2002) Postsynaptic endocannabinoid release is critical to long-term depression in the striatum. *Nat. Neurosci.* 5, 446–451
- Graybiel, A.M. et al. (1994) The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265, 1826–1831
- Morgante, F. et al. (2006) Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain* 129, 1059–1069
- Picconi, B. et al. (2003) Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat. Neurosci.* 6, 501–506

Reward e dopamina: tra dipendenza e piacere

Gaetano Di Chiara

Dipartimento di Tossicologia, Università di Cagliari, via Ospedale 72, 09142, Cagliari

Il piacere (edonia) è un aspetto fondamentale del comportamento motivato di organismi altamente evoluti come i mammiferi. Nei mammiferi non umani il piacere fornisce l'incentivo all'azione e la stessa motivazione finale del comportamento. Così, il comportamento motivato viene radicalmente compromesso da manipolazioni sperimentali che riducono la capacità di provare piacere o il valore edonico degli stimoli gratificanti. Il fatto che il piacere sia il fine ultimo del comportamento individuale non vuol dire che lo sia anche dal punto di vista biologico. Secondo la teoria dell'evoluzione, le specie e gli organismi che le costituiscono esistono in quanto sono in grado di adattarsi all'ambiente che le circonda; quest'adattamento avviene attraverso la selezione naturale degli individui più adeguati all'ambiente, che così trasmettono alla propria progenie le loro caratteristiche genetiche favorevoli. In questo quadro naturalistico il piacere si può vedere come un dispositivo biologico frutto della selezione naturale e come tale volto a favorire la sopravvivenza e l'adattamento all'ambiente. Un'analisi fenomenologica del piacere conferma questa ipotesi. Il piacere è associato a ciascuna delle fasi, appetitiva e consumatoria, nelle quali si distingue tradizionalmente il comportamento motivato da stimoli gratificanti (1). Nella fase appetitiva l'organismo mette in atto comportamenti flessibili e generici di ricerca e di approccio comuni ai più diversi stimoli (cibo, acqua, sesso, madre, figlio, caldo etc.); nella fase consumatoria il comportamento si esprime invece secondo rigidi schemi specificamente legati alla natura dello stimolo. Così, mentre nella fase appetitiva la ricerca e l'approccio del cibo non sarà diversa da quella della ricerca di un partner sessuale, la fase consumatoria consisterà in attività diverse e specifiche come il mangiare o il copulare a seconda che si tratti di cibo o di partner sessuale. Ciascuna fase del comportamento motivato è piacevole ma la natura del piacere ad essa associato è diversa. Nella fase appetitiva il piacere consiste in uno stato di euforia e di eccitazione che rinforza e sostiene il comportamento di ricerca e di approccio all'oggetto del desiderio. Questo tipo di piacere (*state hedonia*, edonia di stato) (2) è uno stato affettivo o emotivo che fa parte dell'eccitazione comportamentale (*incentive arousal*) caratteristica della fase appetitiva. In questa fase il comportamento è guidato da stimoli distali che vengono percepiti attraverso modalità sensoriali che non comportano una diretta interazione con l'oggetto del desiderio (olfatto, vista, udito, percezione ultrasonica) il cui significato è spesso acquisito attraverso l'associazione con stimoli che utilizzano modalità sensoriali prossimali (tatto, gusto, percezione termica, stimolazione erogena etc.) e che fanno invece parte della fase consumatoria. Così, un profumo, un suono o un'immagine, di per sé neutre, diventano significative e capaci di attrarre l'attenzione e guidare il comportamento se sono state associate in maniera predittiva ad uno stimolo consumatorio capace di dare piacere. Questi stimoli producono un piacere di tipo sensoriale (*sensory hedonia*) (2) che non è frutto di apprendimento ma è innato

dato che l'organismo è geneticamente predisposto ad interpretarli come piacevoli in quanto utili alla sopravvivenza del singolo e della specie. Così, la capacità di provare piacere in risposta al gusto dello zucchero è innata perché il suo consumo produce equivalenti calorici; la capacità di provare piacere attraverso l'accoppiamento è innata perché questo comportamento è essenziale alla conservazione della specie; la repulsione (avversione) al gusto del chinino e degli alcaloidi in generale è innata perché queste sostanze naturali sono tossiche. Dunque, il piacere appetitivo, il piacere del desiderio, connesso alla ricerca, alla pregustazione e all'anticipazione della soddisfazione consumatoria è uno stato edonico spesso appreso attraverso un condizionamento pavloviano mentre la soddisfazione consumatoria è il piacere primario, 'appreso' dalla specie attraverso la selezione naturale e quindi, per il singolo, innato. Il fatto che le proprietà motivazionali degli stimoli primari siano innate non vuol dire che siano immutabili; al contrario, uno stimolo gustativo positivo può cambiare addirittura valenza, diventando avversivo, per essere stato condizionato a stati viscerali avversivi (nausea, vomito). Così, può bastare una singola associazione con uno stato di nausea per sviluppare un'avversione condizionata al più appetitoso dei gusti. Perciò, l'apprendimento permette di trasferire le proprietà motivazionali di uno stimolo primario agli stimoli secondari più diversi o addirittura di cambiarne il segno. In tal modo le proprietà motivazionali del piacere possono essere reindirizzate ed eventualmente sublimare in attività del tutto eterologhe rispetto agli stimoli primari cui esso è biologicamente associato. Così il piacere fornisce, attraverso le sue proprietà motivazionali, uno strumento flessibile per adattare il comportamento alle necessità di un ambiente in continuo divenire. Per esempio, è evidente che nella società di quel primate evoluto che è l'uomo le proprietà motivazionali del piacere sono state reindirizzate verso attività diverse da quelle primordiali dei primati meno evoluti dai quali l'uomo verosimilmente discende. Tuttavia è sempre il piacere a conferire proprietà gratificanti a quegli stimoli, risposte o situazioni cui l'uomo attribuisce valore essenziale per la sopravvivenza in quell'ambiente del tutto nuovo e peculiare, la Società degli Uomini, che egli stesso si è dato. Dunque, il piacere non è un optional ma uno strumento fondamentale di adattamento delle specie all'ambiente e dell'efficienza degli organismi biologici.

Lo scantinato del cervello

Il piacere è un aspetto dell'emotività e dell'affettività e come tale dipende dall'attività distribuita di un insieme di aree cerebrali e di una complessa rete di neuroni. Proprio a causa della sua natura emotiva, il piacere, anche quello più 'cerebrale' o 'di testa', coinvolge il sistema nervoso autonomo. Il piacere, sia quello appetitivo o del desiderio che quello consumatorio o della soddisfazione comportano inevitabilmente un 'movimento' dei 'visceri', siano essi lo stomaco e l'intestino, il cuore ed i vasi, le ghiandole sudoripare o le ghiandole cortico-surrenaliche. Secondo James, le emozioni non partono dal cervello ma è il cervello che si 'emoziona' nel percepire i segnali periferici generati dall'attività dei visceri. Noi, con Cannon, pensiamo che il piacere abbia un'origine primariamente centrale e, con James, che l'attività del sistema nervoso autonomo faccia parte di un circuito riverberante che rinforza e mantiene l'attività dei centri primari del piacere. Le proprietà motivazionali del piacere dipendono dall'attività di aree cerebrali topograficamente vicine a quelle da

cui dipendono comportamenti primordiali legati alla sopravvivenza del singolo e della specie, come il comportamento alimentare, sessuale, predatorio, materno etc. Queste aree sono localizzate nella parte più mediale e ventrale del cervello. Dato che nei mammiferi ciascun emisfero cerebrale si è sviluppato in direzione ventro-dorsale e medio- laterale, la localizzazione ventro-mediale delle aree che mediano le proprietà motivazionali del piacere tradisce la loro origine precoce nel corso dell'evoluzione. Infatti queste aree sono integralmente presenti e conservate a partire dai mammiferi macrosomatici meno evoluti, i Roditori, che dipendono essenzialmente dall'olfatto per la sopravvivenza, fino ai Primati, uomo compreso. Queste aree sono la *shell* del *nucleo accumbens* del setto ed un complesso di nuclei (il nucleo centrale dell'amigdala, il nucleo del letto della stria terminale, la *substantia innominata*) tradizionalmente considerati parte del sistema limbico e riclassificati e raggruppati da Heimer e il suo gruppo a costituire la cosiddetta 'amigdala estesa' (3). Queste aree sono interconnesse da una parte con i centri del sistema nervoso autonomo localizzati nel tronco cerebrale (mesencefalo, ponte, bulbo) da cui dipendono i 'movimenti' dei visceri e con i centri ipotalamici che controllano l'omeostasi termica e metabolica e dall'altra con aree sottocorticali (pallido ventrale) che, per l'intermezzo del talamo, proiettano ad aree corticali prefrontali medio-ventrali (corteccia orbitofrontale, infralimbica e prelimbica) importanti per la valutazione e utilizzazione a fini esecutivi del valore edonico e incentivo-motivazionale degli stimoli. Queste aree nell'uomo costituiscono una sorta di 'scantinato' del cervello, non solo per la loro localizzazione nella sua parte più interna e basale, ma anche perché, come un scantinato, costituiscono il ripostiglio di tutta una serie di vecchi arnesi, le pulsioni primordiali, che l'evoluzione ha lì risposto, *just in case*; perché, non si sa mai, un giorno, in una situazione di emergenza, quando gli arnesi più moderni, le norme sociali ed etiche di quell'ambiente, la Società civile, che l'uomo si è dato, dovessero diventare inservibili, allora quei vecchi arnesi potrebbero tornare utili o diventare addirittura essenziali per la sopravvivenza. Quanto questa lungimiranza dell'Evoluzione e quanto le cianfrusaglie dello scantinato del cervello possano tornare utili lo si vede puntualmente in quelle circostanze nelle quali saltano le regole ed i principi sociali ed etici e l'uomo si ritrova improvvisamente precipitato in una condizione non dissimile da quella di un mammifero in un ambiente soggetto alle leggi naturali, piuttosto che umane, della sopravvivenza. Non che le leggi umane della sopravvivenza siano meno spietate di quelle naturali. Sono semplicemente diverse ma gli arnesi per non soccombere in quell'ambiente sono tuttavia riposti nello scantinato.

Dopamina e piacere

Lo 'scantinato del cervello' pur nella diversità delle aree che lo compongono, ha una caratteristica unitaria che accomuna e lega tra di loro i suoi componenti: il fatto di essere densamente innervato da neuroni che utilizzano la dopamina come neurotrasmettitore i cui corpi cellulari sono localizzati nell'area ventrale tegmentale del mesencefalo (VTA). I Fonzie sono uno *snack food* costituito da un impasto di farina di mais, grassi idrogenati, formaggio e sale che stimola la liberazione di dopamina nella *shell* del *nucleo accumbens* ma questa risposta va incontro ad abitudine dopo una singola esposizione allo stimolo⁵. Simili risposte sono state ottenute dopo

la somministrazione intraorale di una soluzione acquosa di cioccolato dolce. Tutti i farmaci e le sostanze d'abuso che inducono dipendenza, come la cocaina, l'eroina, l'amfetamina, la nicotina, l'alcol, il tetraidrocannabinolo (il principio attivo della Cannabis) aumentano con vari meccanismi la trasmissione dopaminergica nella *shell* del *nucleo accumbens*. Studi sperimentali di manipolazione farmacologica della trasmissione dopaminergica dimostrano che questa proprietà è fondamentale per la capacità di questi farmaci e sostanze di dare piacere e di agire da rinforzo del comportamento strumentale. In pratica, tutti i farmaci d'abuso producono piacere e dipendono per questa proprietà dalla capacità di stimolare la trasmissione dopaminergica nella *shell* del *nucleo accumbens*. Ma quale tipo di piacere sono in grado di dare i farmaci e le sostanze d'abuso? Studi sperimentali negli animali e studi di *brain imaging* nell'uomo indicano che il piacere associato alla liberazione di dopamina nel *nucleo accumbens* corrisponde al piacere appetitivo, all'eccitazione motivazionale (*incentive arousal*) indotta da stimoli condizionati predittivi della soddisfazione consumatoria. Perciò, i farmaci d'abuso, e soprattutto quelli dotati di proprietà psicostimolanti, come la cocaina, l'amfetamina e l'estasi, producono stati di eccitazione coortamentale omologhi a quelli tipici della fase appetitiva del comportamento motivato. Così, i farmaci psicostimolanti producono un comportamento di esplorazione e ricerca che utilizza modalità comportamentali specie-specifiche (annusamento nei roditori, scanning visivo nei felini, ricerca manuale nei primati). Il valore motivazionale dello stato di piacere indotto da un farmaco d'abuso è particolarmente elevato, tanto elevato che il ratto, posto di fronte alla scelta tra la somministrazione di una sostanza d'abuso come la cocaina, l'amfetamina, la morfina o la nicotina ed un gusto dolce, come quello della saccarina, preferisce il farmaco e mostra segni di frustrazione se dopo uno stimolo predittivo del farmaco riceve invece la saccarina. Dato che il piacere del gusto della saccarina è tipicamente un piacere consumatorio questi risultati dimostrano che il piacere appetitivo (il desiderio) può raggiungere un valore motivazionale di grado anche superiore a quello di un piacere consumatorio. Al contrario del piacere appetitivo, quello consumatorio non dipende dalla dopamina. Contrariamente a quanto ipotizzato da Wise con la teoria dell'anedonia, (*no dopamine, no pleasure*), la dopamina non è il substrato neurobiologico del piacere in generale ma solo di un tipo specifico di piacere, quello appetitivo. Alcuni autori hanno contrapposto lo stato di eccitazione incentiva del piacere appetitivo, dipendente dalla dopamina, al piacere consumatorio, indipendente dalla dopamina, indicando il primo come *wanting* ed il secondo come *liking* con l'esplicito intendimento di negare alla dopamina un ruolo nel piacere. Tuttavia, proprio l'assenza di una valenza positiva nel *wanting* rende inspiegabile la sua funzione incentivo-motivazionale. L'ipotesi che il *wanting* sia in realtà uno stato edonico fornisce una soluzione a questo problema. Stimoli consumatori piacevoli, come un gusto dolce, liberano dopamina nella *shell* del *nucleo accumbens* solo se sono particolarmente salienti, nuovi e imprevedibili. Questa risposta va incontro ad abitudine dopo una singola esposizione al gusto senza per questo compromettere le sue proprietà edoniche valutate sulla base delle reazioni comportamentali al gusto (*taste reactivity*) (4). Viceversa, le reazioni edoniche ad un gusto buono non sono alterate da farmaci che bloccano la trasmissione dopaminergica. Perciò la dopamina della *shell* del *nucleo accumbens* non è un substrato ma una conseguenza del piacere consumatorio (4). Ovviamente ci si chiede quale sia la funzione della dopamina liberata da stimoli consumatori piacevoli. Una risposta a que-

sta domanda è stata già fornita più sopra, quando si è descritto il ruolo della dopamina della *shell* del *nucleo accumbens* nel piacere appetitivo, nell'eccitazione comportamentale (*incentive arousal*).

Tuttavia le proprietà adattative della risposta della dopamina della *shell* ed in particolare la sua rapida tendenza ad andare incontro ad abitudine, suggerisce un suo ruolo nell'apprendimento associativo. Infatti, una proprietà tipica dell'apprendimento associativo è la dipendenza dalla novità: è difficile stabilire nuove associazioni tra stimoli noti per il semplice fatto che per stabilire la nuova associazione bisogna prima cancellare quelle che inevitabilmente si sono già stabilite in seguito alle precedenti esperienze dello stimolo. Studi sperimentali confermano il ruolo della dopamina della *shell* del *nucleo accumbens* nell'apprendimento associativo. Dunque, la dopamina della *shell* del *nucleo accumbens* serve non solo a promuovere comportamenti di ricerca e di approccio in risposta a stimoli condizionati predittivi di stimoli gratificanti primari (ruolo incentivo-motivazionale) ma anche per promuovere l'acquisizione di nuovi stimoli condizionati facilitando le associazioni pavloviane tra stimoli altrimenti neutri e stimoli consumatori (apprendimento incentivo pavloviano) (2). In pratica, in un contesto naturalistico, un evento eccezionale e carico di possibili conseguenze per la sopravvivenza come l'incontro fortuito ed imprevisto con uno stimolo primario (un cibo ricco di zuccheri e grassi, una femmina in calore, un luogo caldo e riparato...) viene marcato con una scarica di dopamina nel *nucleo accumbens* che non solo produce un'eccitazione motivazionale ma fissa nella memoria alcune caratteristiche salienti del contesto e le associa a quelle del piacere associato all'evento stesso. In questo modo il cervello trasforma una contingenza temporale in una relazione causale (*post hoc ergo propter hoc*) e fa sì che quel contesto diventi predittivo di situazioni utili per la sopravvivenza. La dopamina consolida la memoria di queste associazioni, facendo in modo che l'onda di nuove esperienze non le cancelli.

Patologia del piacere

Se è vero che il piacere è una moneta che, attraverso l'apprendimento, può venire scambiata all'occorrenza per qualsiasi tipo di merce biologicamente utile, è anche vero che proprio questaflessibilità del piacere può essere all'origine dei suoi disturbi. I disturbi del piacere non riguardano tanto il piacere primario, consumatorio, ma il piacere appetitivo, quello che si associa all'eccitazione comportamentale e che è in grado di facilitare l'apprendimento incentivo pavloviano, il piacere mediato dalla stimolazione della trasmissione dopaminergica nella *shell* del *nucleo accumbens*. Un disturbo che può essere ricondotto ad un'alterazione dei meccanismi del piacere appetitivo è la tossicodipendenza, cioè la dipendenza da sostanze e farmaci. Come abbiamo visto, i farmaci e le sostanze d'abuso hanno in comune la proprietà di stimolare la trasmissione dopaminergica nella *shell* del *nucleo accumbens*. Questa proprietà è omologa a quella di stimoli gratificanti primari di natura gustativa (Fonzies, cioccolato dolce, Kinder Ferrero, zucchero vanigliato etc.). Tuttavia esiste a questo riguardo una fondamentale differenza tra i farmaci d'abuso e gli stimoli gustativi: la stimolazione della trasmissione dopaminergica nella *shell* del *nucleo accumbens* da parte dei farmaci d'abuso non è sottoposta agli stessi meccanismi adattativi cui è sottoposta quella prodotta dagli stimoli gustativi. In particolare, la ri-

sposta della dopamina della *shell* ai farmaci non va incontro a quella rapida *habituation* cui va invece incontro la risposta agli stimoli gustativi. A questa differenza è stato attribuito un ruolo fondamentale nella tossicodipendenza. Infatti, la mancanza di *habituation* della risposta dopaminergica della *shell* ai farmaci ha come conseguenza una abnorme consolidazione delle associazioni tra gli effetti gratificanti del farmaco e stimoli o contesti i quali acquistano eccessive proprietà incentivo-motivazionali. In questo meccanismo, lo stato di piacere appetitivo associato all'eccitazione incentiva (euforia) prodotta dal farmaco gioca probabilmente un ruolo di rinforzo. Come risultato di questo abnorme apprendimento incentivo, stimoli associati ai farmaci acquistano quella eccessiva salienza motivazionale che è alla base di un aspetto fondamentale della tossicodipendenza: l'abnorme, compulsiva capacità di stimoli condizionati alle droghe di motivare il comportamento (*craving*). Secondo questa ipotesi la tossicodipendenza è un disturbo della motivazione originato da una abnorme effetto delle droghe sui meccanismi neurochimici e neurofisiologici che stanno alla base del piacere appetitivo(2). Un analogo meccanismo si può invocare per tutta una serie di disturbi della motivazione caratterizzati da compulsione, dal gioco d'azzardo patologico ai disturbi del comportamento alimentare (*compulsive overeating*), alle compulsioni sessuali etc. etc. Per questi disturbi si può invocare una disfunzione individuale di quegli stessi meccanismi adattativi delle risposte dopaminergiche che nella tossicodipendenza sarebbero alla base di un abnorme apprendimento incentivo di stimoli associati alle droghe. Per esempio il giocatore d'azzardo sarebbe così attratto dal gioco perché, a causa di una disfunzione dei processi adattativi (*habituation*) che regolano le funzioni dello 'scantinato del cervello', stimoli (stati d'animo, contesti etc.) associati al gioco avrebbero acquisito eccessive proprietà incentivo-motivazionali. È interessante notare che il substrato di questi disturbi è la disfunzione di aree che fanno parte dello 'scantinato' del cervello, a dimostrare che le funzioni ancestrali che l'uomo ha in comune con il ratto e il topo possono, all'occorrenza, riprendersi il controllo del comportamento in maniera non dissimile da quanto fanno nei mammiferi primordiali.

Bibliografia

- 1 J. Konorski, *Integrative Activity of the Brain*, Univ. Chicago Press, Chicago 1997.
- 2 G. Di Chiara, *Dopamine, Motivation and Reward* in *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, vol. 21: *Dopamine*, Elsevier, Amsterdam 2005.
- 3 L. Heimer, J. de Olmos, G. F. Alheid, L. Zaborszky, *Perestroika in the basal fore-brain: opening the border between neurology and psychiatry*, in "Progress in brain research" 87 (1991), pp.109-165.
- 4 V. Bassareo, G. Di Chiara, *Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum*, in "Journal of Neuroscience" (1997) 17, pp. 851-861.

Genetica: dal parkinsonismo alla distonia

Enza Maria Valente, MD, PhD

IRCCS Istituto CSS-Mendel, Roma; Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche, Università di Messina, Messina

Introduzione

Distonia e parkinsonismo rappresentano due tipologie di disturbi del movimento che possono trovarsi associate nell'ambito di numerose sindromi genetiche a ereditarietà autosomica dominante, autosomica recessiva o legata al cromosoma X, con frequente esordio in età giovanile. La diagnosi differenziale di queste condizioni è spesso complessa ma assume particolare rilevanza sia per la gestione clinica e terapeutica del paziente che per il rischio di ricorrenza nei familiari del probando, che dipende dalla modalità di trasmissione della malattia. In questo sillabo saranno presentate le principali sindromi genetiche caratterizzate dall'associazione di distonia e parkinsonismo in cui uno dei due disturbi del movimento rappresenta il segno clinico principale della patologia, pur se in alcune forme (soprattutto quelle a base neurodegenerativa o metabolica) altri segni clinici possono essere presenti (es. segni piramidali, deterioramento cognitivo, retinopatia, neuropatia periferica ecc). Pertanto non saranno prese in considerazione le numerose patologie caratterizzate principalmente da quadri neurologici distinti, in cui segni distonici e parkinsoniani possono essere occasionalmente parte della presentazione clinica senza tuttavia rappresentarne gli elementi caratterizzanti. Le sindromi con distonia-parkinsonismo possono essere grossolanamente distinte a seconda del disturbo del movimento prevalente nel quadro clinico del paziente. Tra le condizioni caratterizzate prevalentemente da distonia troviamo la distonia responsiva alla levodopa (DYT5) ed il più complesso capitolo delle altre patologie da disturbo del metabolismo della bipterina, la distonia-parkinsonismo ad esordio rapido (DYT12), la distonia-parkinsonismo ad esordio giovanile (DYT16), e la degenerazione associata a deficit di pantotenato-kinasi (PKAN). Tra le condizioni associate prevalentemente a parkinsonismo, troviamo una forma di distonia-parkinsonismo causata da mutazioni del gene PLA2G6 (PARK14), la sindrome di Kufor-Rakeb o degenerazione pallido-piramidale (PARK9), i parkinsonismi giovanili a trasmissione autosomica recessiva (PARK2-6-7). Infine, altre condizioni presentano una variabile associazione di parkinsonismo e distonia, come ad esempio la variante giovanile della malattia di Huntington e la sindrome Lubag, o distonia-parkinsonismo X-linked delle Filippine (DYT3). Qui di seguito saranno brevemente discusse quelle forme di distonia-parkinsonismo la cui base genetica è stata recentemente identificata o più approfonditamente caratterizzata.

Distonia-parkinsonismo ad esordio rapido (DYT12)

La sindrome distonia-parkinsonismo ad esordio rapido è caratterizzata dall'associazione di distonia generalizzata o segmentale che può interessare tutti i distretti (oro

mandibolare, bulbare, assiale, arti superiori e inferiori) e di una forma di parkinsonismo prevalentemente rigido-acinetica. L'esordio avviene solitamente nella seconda-terza decade ma il range di età è ampio (dai 4 ai 55 anni), spesso a seguito di un evento scatenante (ad es. febbre, trauma cranico, cadute ecc). La caratteristica peculiare di questa sindrome è l'esordio acuto dei sintomi, da alcuni minuti ad alcuni giorni, con limitata progressione nell'arco di 1-2 mesi e successiva stabilizzazione. Successivamente il fenotipo tende a rimanere costante, con occasionali lievi miglioramenti a carico prevalentemente dell'andatura o viceversa rari peggioramenti o fluttuazioni. In rari casi sono stati osservati "secondi episodi" di esacerbazione dei sintomi, a distanza di 1-10 anni dall'esordio. L'esordio acuto può essere occasionalmente preceduto da segni sfumati, ad esempio una lieve postura distonica delle mani o dei piedi, cui spesso i pazienti prestano scarsa attenzione. Il quadro clinico è caratterizzato da prominente coinvolgimento del distretto bulbare (con disartria, ipofonia, disfagia), ed un tipico gradiente di gravità rostro-caudale che si osserva in tutti i pazienti. Alcuni casi presentano disturbi psichiatrici associati. I disturbi del movimento rispondono poco o nulla alla terapia dopaminergica, pur se alcuni pazienti riferiscono un miglioramento dell'andatura. Questa sindrome si trasmette con modalità autosomica dominante (quindi ciascun individuo affetto ha il 50% di probabilità di trasmetterla a ciascun figlio), pur se con penetranza ridotta ed espressione variabile, ed è causata da mutazioni nel gene ATP1A3 sul cromosoma 19q, codificante per la subunità alfa3 della pompa sodio-potassio con attività ATPasica. Il riscontro in alcuni individui di mutazioni *de novo* deve far sospettare questa sindrome in soggetti con quadro clinico caratteristico, anche in assenza di storia familiare positiva (de Carvalho Aguiar et al., 2004; Brashear et al., 2007).

Distonia-parkinsonismo ad esordio giovanile (DYT16)

Questa sindrome, recentemente descritta in due famiglie, è caratterizzata da un esordio nella prima-seconda decade di vita (2-18 anni) con dolore e distonia agli arti inferiori o superiori, o disfonia spasmodica. L'esordio può essere preceduto da un ritardo nell'acquisizione delle normali tappe psicomotorie (50% dei casi). La distonia si estende rapidamente a distretti contigui fino a generalizzare, ed interessa in maniera predominante il distretto orofaciale e bulbare (tipico il "riso sardonico" e la disartria). Alla distonia si associano segni di parkinsonismo (prevalentemente bradicinesia) e segni piramidali (soprattutto iper-reflessia osteotendinea) in circa la metà dei casi. La condizione non sembra rispondere alla terapia dopaminergica e progredisce lentamente, ma inesorabilmente fino a divenire altamente disabilitante, rendendo i pazienti incapaci di compiere autonomamente le attività della vita quotidiana. La modalità di trasmissione è autosomica recessiva, e sinora è stata identificata una singola mutazione missenso nel gene PRKRA sul cromosoma 2q in 7 pazienti provenienti da due famiglie correlate (Camargos et al., 2008).

Distonia-parkinsonismo da mutazioni di PLA2G6 (PARK14)

Questa condizione è stata ad oggi descritta soltanto in tre pazienti affetti da una sindrome parkinsoniana classica ad esordio nella seconda-terza decade (range: 10-26

anni), associata a distonia focale o generalizzata, prevalentemente assiale e degli arti. Il quadro clinico si associa ad un rapido deterioramento cognitivo, disturbi psichiatrici (depressione, aggressività), e variabile presenza di altri segni neurologici come paralisi sopranucleare verticale di sguardo, saccadi ipometriche e segni piramidali. L'evoluzione della patologia è relativamente rapida ed in pochi anni i pazienti necessitano di assistenza per svolgere tutte le attività della vita quotidiana. La risonanza magnetica encefalica mostra segni di atrofia corticale in assenza di deposizione di ferro nei gangli basali, mentre le neuroimmagini funzionali (DatScan) mostrano un quadro compatibile con la malattia di Parkinson. Infatti il quadro parkinsoniano risponde parzialmente alla terapia dopaminergica, sebbene sia stata descritta la comparsa precoce di marcate discinesie. La condizione viene trasmessa con modalità autosomica recessiva da genitori sani, e nei tre pazienti descritti sono state identificate mutazioni nel gene PLA2G6 sul cromosoma 22q (Paisan-Ruiz et al., 2008). Questa condizione è quindi allelica ad altre sindromi causate da mutazioni di PLA2G6, tra cui la distrofia neuroassonale infantile e quadri di neurodegenerazione con accumulo di ferro nei gangli basali senza segno dell'occhio di tigre. Recentemente due lavori hanno effettuato una ampia revisione di questi fenotipi associati a mutazioni di PLA2G6, accorpandoli nella denominazione "PLAN" (PLA2G6 associated neurodegeneration). Il quadro clinico della PLAN è caratterizzato da esordio infantile (12-24 mesi di vita), con regressione cognitiva e perdita delle acquisizioni motorie e ritardo dello sviluppo. A differenza della forma adulta dominata da un quadro parkinsoniano con demenza, nella PLAN infantile il disturbo del movimento prevalente è la distonia, riscontrata in tutti i pazienti, e variamente associata ad un quadro neurologico complesso caratterizzato da ipotonia assiale, spasticità, alterazioni bulbari, strabismo, atassia cerebellare, atrofia ottica, neuropatia assonale sensori-motoria. La progressione è rapida e solitamente porta ad exitus entro i 6-15 anni di età. La risonanza magnetica orienta la diagnosi, permettendo di identificare una tipica atrofia cerebellare con gliosi associata a deposizione di ferro nei globi pallidi (75% dei casi, non sempre presente nelle fasi precoci della malattia). Altri esami diagnostici rilevanti sono l'esame elettromiografico e la biopsia cutanea, che nel 75% dei casi dimostra la presenza di tipici corpi sferoidi (Kurian et al., 2008; Gregory et al., 2008). È importante la diagnosi differenziale con la neurodegenerazione associata a deficit di pantotenato kinasi, che è dovuta a mutazioni di un altro gene recessivo, PANK2.

Sindrome di Kufor-Rakeb e parkinsonismi giovanili a trasmissione autosomica recessiva

La sindrome di Kufor-Rakeb (o sindrome pallido-piramidale) presenta molte caratteristiche cliniche in comune con la distonia-parkinsonismo da mutazioni di PLA2G6, essendo caratterizzata da un parkinsonismo parzialmente responsivo alla levodopa ad esordio nella seconda decade, associato a occasionale distonia, rapido deterioramento cognitivo, paralisi sopranucleare verticale di sguardo, segni piramidali e spasticità. Alcuni segni clinici che orientano la diagnosi verso la sindrome di Kufor-Rakeb sono il mini-mioclono facciale e delle dita e le allucinazioni visive. Questa sindrome è trasmessa con modalità autosomica recessiva a seguito di mutazioni nel gene ATP13A2 sul cromosoma 1p (Ramirez et al., 2006). Un dato in-

interessante è rappresentato dal fatto che singole mutazioni eterozigoti in questo gene sono state identificate in due pazienti con parkinsonismo giovanile ma senza le altre caratteristiche della sindrome di Kufor-Rakeb, facendo ipotizzare che tale gene possa in qualche modo anche contribuire alla patogenesi del parkinsonismo giovanile (Di Fonzo et al., 2007). I geni causativi di parkinsonismo giovanile (PARK2 – parkin; PARK6 – PINK1; PARK7 – DJ-1) solitamente causano un parkinsonismo ad esordio nella terza-quarta decade, che si distingue dalla malattia di Parkinson idiopatica oltre che per l'esordio precoce anche per la progressione più lenta della malattia, l'eccellente risposta alla terapia dopaminergica che si mantiene nel tempo e, in alcuni casi (soprattutto in quelli ad esordio più precoce), la presenza di segni neurologici associati quali distonia, iperreflessia, fluttuazioni diurne con beneficio da sonno e disturbi psichiatrici. In particolare, la distonia coinvolge solitamente l'arto inferiore (es. distonia dell'alluce), ma in alcuni casi può interessare anche il distretto cranio-cervicale, come in alcuni pazienti con mutazioni di DJ-1 (Kubo et al., 2006). Nei casi con esordio molto precoce, distonia e beneficio da sonno, è fondamentale valutare la diagnosi differenziale con la distonia responsiva alla levodopa, una distonia-parkinsonismo ad esordio nella prima decade con trasmissione autosomica dominante, dovuta a mutazioni del gene GTP-CH1 (Tassin et al., 2000).

Conclusioni

Le sindromi distonia-parkinsonismo rappresentano nell'ambito dei disturbi del movimento una categoria in continua espansione. La ricerca in questo campo porta non soltanto alla definizione di nuovi fenotipi clinici ma anche all'identificazione di nuovi geni causativi e di nuove serie alleliche, come ad esempio quella legata a mutazioni di PLA2G6. Una dettagliata caratterizzazione clinica e strumentale e l'identificazione dell'alterazione genetica causativa della malattia sono essenziali per una adeguata gestione terapeutica del paziente e per la consulenza genetica.

Bibliografia

Brashear A, Dobyans WB, de Carvalho Aguiar P, Borg M, Frijns CJ, Gollamudi S, Green A, Guimaraes J, Haake BC, Klein C, Linazasoro G, Münchau A, Raymond D, Riley D, Saunders-Pullman R, Tijssen MA, Webb D, Zaremba J, Bressman SB, Ozelius LJ. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3 gene. *Brain* 2007;130:828-35.

Camargos S, Scholz S, Simón-Sánchez J, Paisán-Ruiz C, Lewis P, Hernandez D, Ding J, Gibbs JR, Cookson MR, Bras J, Guerreiro R, Oliveira CR, Lees A, Hardy J, Cardoso F, Singleton AB. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. *Lancet Neurol* 2008;7:207-15.

de Carvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, Zaremba J, Liu L, Caton M, Linazasoro G, Borg M, Tijssen MA, Bressman SB, Dobyans WB, Brashear A, Ozelius LJ. Mutations in the Na⁺/K⁺ -ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron* 2004;43:169-75.

Di Fonzo A, Chien HF, Socal M, Giraudo S, Tassorelli C, Iliceto G, Fabbrini G, Marconi R, Fincati E, Abbruzzese G, Marini P, Squitieri F, Horstink MW, Montagna P, Libera AD, Stocchi F, Goldwurm S, Ferreira JJ, Meco G, Martignoni E, Lopiano L, Jardim LB, Oostra BA, Barbosa ER; The Italian Parkinson Genetics Network, Bonifati V. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:1557-62.

Gregory A, Westaway SK, Holm IE, Kotzbauer PT, Hogarth P, Sonek S, Coryell JC, Nguyen TM, Nardocci N, Zorzi G, Rodriguez D, Desguerre I, Bertini E, Simonati A, Levinson B, Dias C, Barbot C, Carrilho I, Santos M, Malik I, Gitschier J, Hayflick SJ. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A(2). *Neurology* 2008;71:1402-9.

Kubo S, Hattori N, Mizuno Y. Recessive Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:885-93.

Kurian MA, Morgan NV, MacPherson L, Foster K, Peake D, Gupta R, Philip SG, Hendriksz C, Morton JE, Kingston HM, Rosser EM, Wassmer E, Gissen P, Maher ER. Phenotypic spectrum of neurodegeneration associated with mutations in the PLA2G6 gene (PLAN). *Neurology* 2008;70:1623-9.

Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, Hernandez D, Davis M, Wood NW, Hardy J, Houlden H, Singleton A, Schneider SA. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol*. 2008 Jun 20.

Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, Goebel I, Mubaidin AF, Wriekat AL, Roeper J, Al-Din A, Hillmer AM, Karsak M, Liss B, Woods CG, Behrens MI, Kubisch C. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006;38:1184-91.

Tassin J, Dürr A, Bonnet AM, Gil R, Vidailhet M, Lücking CB, Goas JY, Durif F, Abada M, Echenne B, Motte J, Lagueny A, Lacomblez L, Jedynak P, Bartholomé B, Agid Y, Brice A. Levodopa-responsive dystonia. GTP cyclohydrolase I or parkin mutations? *Brain* 2000;123:1112-21.

Meccanismi di Neurodegenerazione

Francesco Fornai

Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

Laboratorio di Neurobiologia dei Disordini del Movimento Dipartimento di Neurologia I.N.M. I.R.C.C.S. Neuromed; Pozzilli (IS), Italia

Le proteine, elementi fondamentali della vita cellulare, e la loro conformazione strutturale sono da tempo indagate come cause di molte patologie neurodegenerative. Alterazioni a carico della conformazione proteica conferiscono a queste molecole l'induzione a formare aggregati (1) sia con se stesse che con altre proteine. Queste patologie, dette proprio "proteinopatie", sono caratterizzate da aggregati proteici sia in specifiche aree del SNC sia localizzarsi in sede intra- o extracellulare a seconda delle diverse patologie (1). Tali cambiamenti conformazionali ("*misfolding*") possono essere il risultato di varie alterazioni, come: mutazioni geniche a carico della codificazione proteica nella struttura primaria; sistemi di controllo del corretto processo di ripiegamento della catena polipeptidica una volta avvenuta la sintesi proteica; insulti tossici, che possono alterare la fase post-trasduzionale durante il ciclo di vita cellulare. L'impiego di animali transgenici, hanno dimostrato che le alterazioni conformazionali possono determinare una perdita di funzione, parziale o totale, della proteina ma anche produrre un aumento di attività fisiologica della proteina fino alla comparsa di nuove proprietà le quali vanno sotto il nome di "guadagno di funzione" e risultano altrettanto tossiche per la cellula (2). Come già detto, gli aggregati proteici insolubili che si depositano per l'incremento di proteine "misfolded" nel citosol sono il risultato di alterazioni genetiche ma anche di alterazioni dei sistemi degradativi della cellula, i quali regolano i normali livelli proteici ed il turnover fisiologico delle proteine. Dall'attività di questi sistemi fondamentali: ubiquitina-proteasoma (UP) e l'autofagia, dipende infatti la capacità della cellula di rimuovere le proteine danneggiate e/o malfunzionanti, impedendo così il loro accumulo in forma di aggregati potenzialmente tossici. Una parte di malattie neurologiche che fanno riferimento ad un'alterata conformazione proteica sono le sinucleinopatie. Queste ultime sono caratterizzate dalla presenza di aggregati intracellulari contenenti alfa-sinucleina (3) e la Malattia di Parkinson (MdP) rappresenta il prototipo di tali malattie. Infatti la MdP si caratterizza, oltre che per la degenerazione dei neuroni dopaminergici nigrostriatali, anche per la presenza di corpi di Lewy (4): inclusioni neuronali contenenti alfa-sinucleina (5). Sebbene la causa della morte selettiva dei neuroni dopaminergici nigrali e dell'accumulo di alfa-sinucleina nell'encefalo dei pazienti parkinsoniani non sia nota, si ritiene che lo stress ossidativo e la compromissione dei principali sistemi proteolitici possano svolgere un ruolo decisivo nella patogenesi di tale malattia. I legami che corrono tra le alterazioni dei sistemi di "controllo qualità" proteica e dei maggiori sistemi degradativi (UP ed autofagia), il turnover fisiologico di alcune proteine, la funzione dei mitocondri e la neurodegenerazione sono argomento di questa relazione, in cui viene messo in rilievo la sinergia tra questi sistemi.

I principali sistemi di degradazione

La rimozione delle proteine e degli organuli cellulari sono alla base della normale fisiologia del neurone. In particolare questi sistemi devono funzionare in maniera efficace per garantire lo smaltimento delle proteine alterate o degli organuli (principalmente i mitocondri) che in seguito a danni specifici o ad un fisiologico processo di invecchiamento non siano più in grado di svolgere la loro normale funzione. Tra questi sistemi spiccano per importanza il sistema ubiquitina proteasoma (UPS) che si occupa in genere dello smaltimento delle proteine di membrana che hanno una breve emivita e l'autofagia che svolge un ruolo determinante nella clearance delle proteine a lunga emivita e rappresenta l'unico sistema in grado di rimuovere gli organuli cellulari.

Il sistema ubiquitina proteasoma (UPS)

Si tratta di un sistema poli enzimatico dotato di due subunità 19 S che funzionano da "tappo" ed una subunità 20S che funziona da vero e proprio core catalitico ove avvengono i processi degradativi delle proteine e che consistono sostanzialmente in tre tipi fondamentali di attività proteolitica. In varie condizioni degenerative l'UPS risulta compromesso. Questo può avvenire in seguito a mutazione dei geni che codificano per specifiche proteine necessarie al trasferimento dei substrati all'UPS (come nel caso della parkina che lega in maniera stabile i substrati che devono essere metabolizzati ad una catena di molecole di ubiquitina che funge da segnale di riconoscimento per la subunità 19S del proteasoma) determinando una forma genetica di malattia di parkinson. In altre condizioni la compromissione può risultare da un eccesso di substrato con inibizione competitiva per l'attività enzimatica di questo sistema oppure vi può essere un deficit mitocondriale che determina un rallentamento dell'attività del proteasoma stesso. Infatti l'UPS per funzionare in maniera adeguata ha bisogno di elevati livelli di ATP risulta quindi chiaro come una perdita di funzione mitocondriale riducendo i livelli di ATP determini una disfunzione del sistema UPS. Questi aspetti sono di estrema importanza nella degenerazione neuronale dopaminergica ove si trova costantemente un deficit di attività mitocondriale e spesso un'anomala produzione di proteine alterate che formano naturali substrati del sistema UPS. Non stupisce pertanto che, al di là delle cause genetiche sia stato osservato un ridotto funzionamento del sistema UPS in una larga parte dei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MdP) su base sporadica. Da questa sommaria descrizione del rapporto tra UPS e degenerazione appare subito evidente la stretta connessione tra disfunzione mitocondriale e disfunzione del sistema UPS che rappresentano quindi non solo fattori concomitanti ma elementi in grado di interagire sinergicamente nella genesi del processo degenerativo. Il sistema UPS rappresenta certamente un complesso enzimatico molto potente, ubiquitario e di grande impatto nei processi degenerativi come testimoniato dalla notevole tossicità posseduta dagli inibitori del sistema UPS quando applicati localmente a contatto con neuroni o assoni dopaminergici. L'effetto di questi inibitori somministrati sistemicamente rimane invece più discutibile vista la discrepanza tra i risultati ottenuti e la notevole varietà di effetti periferici (ivi compresa una neuropatia motoria) prodotta da questi composti. Il dato sostanziale che occorre tenere presente è il costan-

te deficit di questo sistema nei pazienti affetti da MdP. L'altro sistema fondamentale per la regolazione del turnover proteico è l'autofagia; questo sistema viene suddiviso in microautofagia (un tempo nota come pinocitosi) macroautofagia (che corrisponde all'autofagia in senso stretto) e la cosiddetta chaperones mediated autophagy (che corrisponde all'intervento nel processo autofagico di particolari proteine che facilitano lo smaltimento dei prodotti di degradazione). Nonostante il ruolo dell'autofagia sia enormemente più diffuso nella fisiologia cellulare rispetto al ruolo più esiguo del sistema UPS, la letteratura in campo di neurodegenerazione solo recentemente ha valutato l'apporto di alterazioni autofagiche nella lesione neuronale. L'importanza dell'autofagia ed il suo ruolo preponderante rispetto all'UPS è legato anche al fatto che l'autofagia è in grado di degradare oltre alle componenti proteiche anche i mitocondri alterati. In questo senso diviene fondamentale il concetto esposto precedentemente che nel neurone dopaminergico degenerante vi sia una costante alterazione mitocondriale. Anche in questo caso dunque diversi fenomeni non concorrono semplicemente alla produzione del fenomeno degenerativo ma concorrono alla genesi dello stesso. Infatti, un'alterata funzione autofagica comporta necessariamente un'alterata rimozione mitocondriale. La compromissione del sistema autofagico è critica per la fisiologia dei neuroni come dimostrato da recenti lavori () che utilizzando animali knock out per specifici geni dell'autofagia hanno prodotto degenerazioni estese dei sistemi motori. Inoltre, l'attività del sistema autofagico riesce a compensare un blocco del sistema UPS dimostrando ancora il ruolo preponderante dell'autofagia. A differenza dell'UPS l'autofagia non è limitata a proteine specifiche non avendo alcun filtro dimensionale e conformazionale che blocca l'accesso agli enzimi catalitici (tale filtro è invece presente nell'UPS che presenta un poro esiguo che consente l'entrata dei substrati nel core 20S una volta che si apre la subunità 19S). Il sistema autofagico come detto riesce a compensare la clearance proteica in condizioni di inibizione del sistema UPS. Tale fenomeno deriva anche dal fatto che la distinzione tra i due sistemi per i vari substrati non è così rigida come spesso si legge. Ad esempio, l'alfa sinucleina (di cui abbiamo già detto precedentemente) può essere indifferentemente metabolizzata dall'UPS o dall'autofagia. La via autofagica possiede diverse tappe, molecole e siti di regolazione che la rendono un processo molto più raffinato di quanto normalmente non si ritenga. Una delle tappe finali è rappresentata dalla fusione di un corpo multivescicolare (detto autofagosoma) con il lisosoma per formare il cosiddetto autofagolisosoma che rappresenta la sede di metabolismo. Il locus PARK 9 è legato ad un gene alterato il cui prodotto è proprio un enzima che fa parte dell'autofagolisosoma testimoniando ancora l'importanza di questa via nella neurodegenerazione della MdP. Il ruolo dei mitocondri, dell'autofagia e dell'UPS come bersagli importanti nei processi di degenerazione dei neuroni dopaminergici non rappresenta solo un concetto funzionale legato all'attività di tali sistemi e al risultato della loro disfunzione. Il loro coinvolgimento diviene ancora più evidente se si studia la dinamica morfologica del processo degenerativo nei neuroni dopaminergici. Infatti, spesso si assiste alla formazione di corpi intracellulari (inclusioni) il cui esame strutturale dimostra la coesistenza di componenti mitocondriali, componenti autofagiche e proteine dell'UPS. Questo dimostra come la sinergia tra questi sistemi diventi un'entità strutturale che quando si altera determina depositi intracellulari che coinvolgono ciascuna di queste componenti. Lo studio delle inclusioni quindi offre una testimonianza chiara del meccanismo di neurodegenerazione che affianca la

neurogenetica e la biologia cellulare nella identificazione delle sue componenti fondamentali. Non stupisce che nelle inclusioni neuronali oltre agli elementi fondamentali per la degradazione proteica si accumulino anche i substrati di tale degradazione. Probabilmente in questo scenario diventa più comprensibile il costante accumulo di alfa sinucleina nei corpi di Lewy della MdP. Infatti, sebbene la mutazione di questa proteina sia un raro evento genetico, è costante la degradazione della stessa da parte dell'UPS e/o dell'autofagia; quando questi processi sono alterati non vi è possibilità di degradare la proteina che pertanto precipita e si accumula. Lo stesso concetto vale per l'ubiquitina che inizia sia la degradazione da parte dell'UPS come catena di poliubiquitinazione sia l'attività dell'autofagia che in genere inizia su substrati mono ubiquitinati. esse stato di molti costituenti cellulari, dagli organuli alle proteine, siano queste solubili o aggregate. Un aspetto intrigante sul ruolo dell'autofagia nella neurodegenerazione deriva dallo stretto legame che si instaura tra questa e la dinamica mitocondriale. In effetti, dati recenti (10) dimostrano che l'attivazione farmacologica della via autofagica non determini solamente un'accelerata rimozione dei mitocondri, ma che contemporaneamente determini anche la stimolazione di mitocondriogenesi. Questo aspetto critico per la neurobiologia cellulare offre inaspettate prospettive terapeutiche dimostrando come neuro-psicofarmaci già in uso in terapia siano in grado di promuovere mitocondriogenesi nei neuroni offrendo nuove interpretazioni al loro meccanismo di azione e potenziali nuovi usi terapeutici.

Referenze

1. Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science*. 2002; 296: 1991-1995.
2. Rubinsztein DC. The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration. *Nature*. 2006; 443: 780-786.
3. Jellinger KA. Neuropathological spectrum of synucleinopathies. *Mov Disord*. 2003;18 Suppl 6: S2-S12.
4. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996; 55: 259-272.
5. Shults CW. Lewy bodies *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103: 1661-1668.
6. Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's diseases. *Exp Neurol*. 2005; 191 Suppl 1: S17-S27.
7. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Ann. Rev Neurosci*. 2005; 28: 57-87.
8. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*. 2004; 6: 463-477.
9. Komatsu M, Waguri S, Chiba T, Murata S, Iwata J, Tanida I, Ueno T, Koike M, Uchiyama Y, Kominami E, Tanaka K. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature*. 2006; 441: 880-884.
10. Fornai F, Longone P, Ferrucci M, Lenzi P, Isidoro C, Ruggieri S, Paparelli A. Autophagy and amyotrophic lateral sclerosis. *Autophagy*. 2008; 4(4):527-30.

Disordini del movimento ed errori congeniti del metabolismo nell'adulto

Antonio Federico ed Edoardo Malfatti

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neurochirurgiche e del Comportamento,
Università degli Studi di Siena,

I disordini del movimento, caratterizzati da tremore, distonia, movimenti coreo-attetosici e rigidità parkinsoniana, sono legati a disfunzioni dei nuclei della base e delle loro connessioni, in relazione a diverse situazioni di alterazione del metabolismo di queste strutture particolarmente sensibili a mutamenti biochimici, che possono manifestarsi in età precoce o tardiva. I neuroni del sistema nigro-striatale, infatti, sono particolarmente vulnerabili ad ogni condizione di stress neuro-metabolico e sono tra i primi a risentire delle turbe legate all'invecchiamento fisiologico.

Tali alterazioni interferiscono pesantemente nella regolazione biochimica delle cellule neuronali e gliali, in relazione alla interazione con i processi di stress ossidativo che portano alla apoptosi e morte cellulare, coinvolgendo direttamente le funzioni mitocondriali o i lisosomi con conseguente accumulo intracellulare di metaboliti tossici. Recenti studi sulla malattia di Parkinson imputano il meccanismo di neuro degenerazione secondario appunto ad alterazioni mitocondriali primitive o secondarie o ad alterazioni dei meccanismi di autofagia.

Nella fig 1 vengono schematizzati i meccanismi di neuro degenerazione nella malattia di Parkinson legati allo stress ossidativo mitocondriale

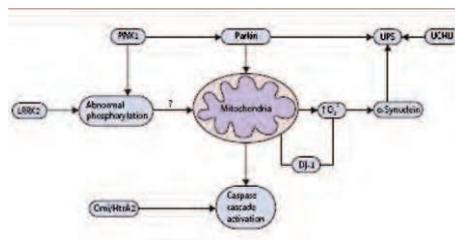


Fig. 1: Schema dell'effetto di mutazioni parkina sullo stress ossidativo mitocondriale con conseguente apoptosi.

La individuazione di una sempre crescente lista di patologie neuro metaboliche che si associa a disturbi extrapiramidali apre nuove ipotesi patogenetiche nella più frequente malattia di Parkinson e rafforza l'idea che alterazioni metaboliche che interessano alcuni organelli citoplasmatici cellulari possano essere alla base della condizione clinica.

Una classificazione delle condizioni neuro metaboliche che possono determinare sintomi extrapiramidali include:

- **Disordini del metabolismo dei metalli**
- **Disordini del metabolismo dei neurotrasmettitori**
- **Disordini del metabolismo energetico**
- **Malattie lisosomiali**
- **Disordini del metabolismo intermedio**
- **Altre**

A) Disordini del metabolismo dei metalli

1) *M. Wilson*

È caratterizzata da parkinsonismo, tremore, distonia, turbe del comportamento, disartria, degenerazione epatica, anello di Kayser-Fleischer (fig.2) con un esordio giovanile. Alla RM encefalo possono essere presenti atrofia cerebrale, ipointensità pallidale nelle sequenze T2 ed iperintensità di caudato, putamen, talamo, nucleo dentato e ponte. I markers ematochimici riscontrati sono cupruria elevata, ridotta cupremia e riduzione della ceruloplasmina. La trasmissione è autosomica recessiva; sono state identificate mutazioni patogene nel gene della ATP7B (OMIM #277900) (fig. 3). La terapia consiste nella somministrazione di D- Penicillamina e di Zinco.



Fig. 2: Anello corneale di Kayser-Fleischer

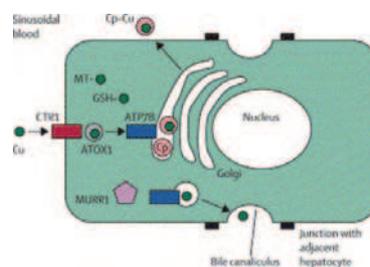


Fig. 3: Schema della disfunzione dell'ATP7B nell'epatocita.

2) *Aceruloplasminemia*

Il quadro clinico, ad esordio nell'età adulta, è caratterizzato da corea, distonia, demenza, diabete e degenerazione retinica.

Il pattern di trasmissione è autosomico recessivo (OMIM #604290) con mutazioni identificate nel gene della ceruloplasmina. Alla RM encefalo sono riscontrate aree di ipointensità (depositi emosiderinici) nei nuclei della base e nel talamo. Markers biologici di

malattia sono bassa ceruloplasmina serica, cupremia ridotta, elevata ferritina ed anemia microcitica. La terapia consiste nella somministrazione di farmaci chelanti il ferro.

3) Neuroferritinopatie

Ad esordio nell'età adulta, è caratterizzata da corea, distonia e disartria.

Alla RM encefalo sono presenti ipointensità (depositi emosiderinici) del nucleo rosso, del pallido e del dentato o iperintensità pallidale bilaterale (necrosi). Sono costanti basse concentrazioni di ferritina ematica. Il pattern di trasmissione è autosomico dominante (OMIM #604290); mutazioni sono state identificate nel gene FLT (Ferritin Light Chain) (OMIM *134790).

4) Sindrome cirrosi epatica, distonia, policitemia ed ipermanganesemia-A

Malattia di recente identificazione ad esordio giovanile, caratterizzata da distonia e cirrosi. policitemia e ipermanganesemia-A. Alla RM encefalo si notano iperintensità di caudato, nuclei lentiformi e sostanza bianca cerebellare. La trasmissione è autosomica recessiva; è stato identificato il locus ma non il gene.

5) Emocromatosi

Sono state identificate almeno 5 forme diverse ad esordio variabile. I sintomi consistono in parkinsonismo, atassia cerebellare, tremore d'azione, distonia, sindrome piramidale, complicazioni epatiche ed artrite. Sono presenti alti livelli di ferritina, ferro totale e saturazione della transferrina. L'ereditarietà è autosomica recessiva; mutazioni patogene sono descritte in geni differenti (OMIM+235200).

6) Neurodegenerazione associata a deficit di pantotenato kinasi (s. di Halleorden-Spatz)

Patologia ad esordio giovanile caratterizzata da parkinsonismo, distonia, segni piramidali, deficit cognitivo, turbe del comportamento e retinite pigmentosa. Alla RM è presente il segno dell'occhio di tigre (iperintensità nel contesto di ipointensità pallidale bilaterali alle sequenze T2) (fig.4). Trasmessa con ereditarietà autosomica recessiva; alterazioni genetiche sono state identificate nel gene PANK2 (Pantotenato kinasi 2: enzima che regola la biosintesi del Coenzima A) (OMIM *606157).

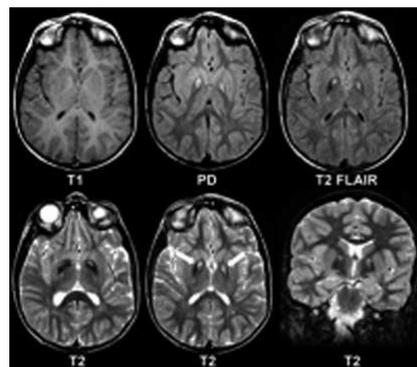


Fig 4: RM illustrante l'aspetto ad "occhi di tigre".

7) *Coreoacanthocytosis; CHAC*

Patologia clinicamente eterogenea ad esordio nell'età giovanile/adulta. Manifestazioni neurologiche: atrofia muscolare, coreoatetosi, discinesie oro-faciali, iporeflessia, disartria, disfagia, scialorrea, crisi comiziali, tics, distonia, parkinsonismo, demenza, neuropatia periferica. Sono presenti disturbi del comportamento, caratterizzati da alterazioni di personalità, disturbi dell'umore, aggressività, automutilazione di lingua e labbra causata da movimenti involontari. I markers bio-umorali sono rappresentati dalla presenza di acantociti nello striscio periferico di sangue; elevati livelli di CK, valori normali di lipoproteine. L'ereditarietà è autosomica recessiva; sono state identificate mutazioni nel gene codificante la coreina (OMIM #200150).

B) Disordini del metabolismo dei neurotrasmettitori

1) *S. di Segawa*

Patologia ad esordio infantile caratterizzata da distonia (anche crampo dello scrivano), parkinsonismo, pseudo-paraparesi spastica con fluttuazioni diurne. Biomarkers tipici sono valori ridotti di bipterine e neopterine, presenza di bassi livelli di acido omovanillico (HVA) nel liquor, iperprolattinemia. La malattia può essere autosomica recessiva (esordio infantile), causata da mutazioni nel gene della tiroxina idrossilasi (TH) (OMIM #605407) o autosomica dominante, con mutazioni nel gene CGH-1 (GTP cicloidrolasi I) (OMIM *600225). In terapia possono essere impiegate Levodopa, dopa-agonisti o farmaci anticolinergici.

2) *Deficit di sepiapterina reduttasi (SPR); Deficit di diidropterina reduttasi (DHPR); Deficit di PTP sintasi.*

Questi deficit enzimatici provocano quadri clinici variabili caratterizzati da distonia dopa-sensibile, ritardo mentale, ipersonnolenza, iperfagia, segni piramidali e disfunzione del sistema serotoninergico. I pazienti possono presentare elevati valori serici di bipteine e in DHPR e PTP è presente iperfenilalaninemia.

C) Disordini del metabolismo energetico

1) *Difetti della catena respiratoria mitocondriale*

Quadri di parkinsonismo sono stati descritti in pazienti che presentano quadri sindromici associati a mutazioni di geni nucleari (polimerasi gamma o POLG1, elicasi mitocondriale o Twinkle) o a malattie mitocondriali come LHON (Leber hereditary optic atrophy e MERFF (mioclonic epilepsy, ragged-red fibers) associate a mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA).

Quadri clinici di distonia sono associati a s. di Leigh, caratterizzata da esordio perinatale o infantile, lesioni necrotiche bilaterali dei gangli della base ed estrema eterogeneità biochimica (in genere sono presenti deficit enzimatici multipli dei complessi della catena respiratoria) e genetica (mutazioni del mtDNA come MTATPasi 6, MTND2, MTND3, MTND5, MTCO3, MTTV, MTTK), mutazioni di geni nucleari

che codificano per componenti strutturali di complessi della catena respiratoria (COX10, COX15, NDUFS3, NDUFS7 etc ect). mutazioni di geni che partecipano all'assemblaggio di componenti strutturali della catena respiratoria (SURF1, SCO2, BCS1L), s. di Kearn-Sayre (oftalmoplegia esterna cronica progressiva, retinopatia, alterazioni della conduzione cardiaca, riscontro macrodelezione del mtDNA al Southern Blot), LHON, MELAS (encefalopatia mitocondriale, acidosi lattica ed episodi stroke-like). In tutte queste forme, fatta eccezione della LHON, il quadro clinico si associa ad una citopatia mitocondriale, caratterizzata alla biopsia muscolare da fibre rosse raggiate, negative alla COX e da accumuli sottosarcolemmale di mitocondri, alcuni dei quali dismorfici (fig 5).

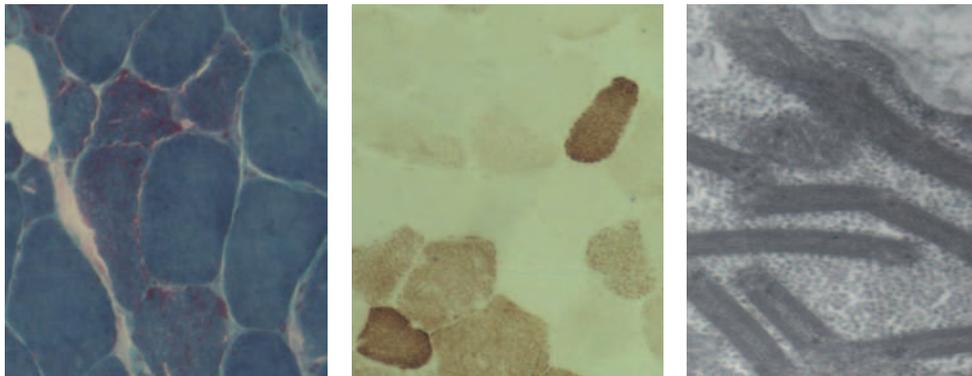


Fig .5: Ragged red fibres alla reazione tricromia di Gomori (A), fibre COX negative (B) e mitocondri dismorfici (C)

2) Deficit di Coenzima Q

Provoca quadri clinici eterogenei che vanno dalla s. di Leigh al ritardo psico-motorio, atassia e sordità. La diagnosi è confermata dal riscontro della riduzione del CoQ e da difetti biochimici multipli e dal dosaggio degli enzimi della catena respiratoria mitocondriale. La terapia consiste nella somministrazione esogena di CoQ che porta spesso a risoluzione del quadro clinico.

3) Deficit di piruvato deidrogenasi (PDHA, PDHB)

Ha in genere esordio infantile con atassia, distonia, encefalopatia e successivamente parkinsonismo, distonie e corea. Markers bioumorali sono la presenza di lattato e piruvato ridotti, ridotta attività della PDH su linfociti e fibroblasti. L'ereditarietà può essere X-legata correlata ad alterazioni genetiche del gene PDHA o autosomica recessiva in caso di mutazioni nel gene PDHB.

4) Malattia dei gangli della base rispondente alla biotina

Esordisce con coma, encefalopatia e successivamente distonia. Alla RM sono presenti necrosi bilaterale e simmetriche della testa del caudato e coinvolgimento parziale o completo del putamen bilateralmente. Sono state identificate mutazioni nel gene SLC19A3.

5) *Metaemoglobinemia ereditaria tipo II*

È caratterizzata da sindrome distonico-atetoida ad esordio infantile e ritardo mentale. Alterazioni genetiche sono state identificate nel gene DIA1 (OMIM +250800).

D) Malattie lisosomiali

1) *Malattia di Kufs (Ceroidolipofusinosi)*

È caratterizzata da epilessia mioclonica progressiva, distonie, parkinsonismo e deficit psichico. Nella biopsia di cute sono presenti inclusioni di lipofusina patologica tipo finger-print (fig.6). Esistono forme infantili, giovanili e forme ad insorgenza nell'adulto. L'ereditarietà può essere autosomica dominante o recessiva; sono descritti anche casi sporadici. Sono state individuate mutazioni nei geni CLN1-9.

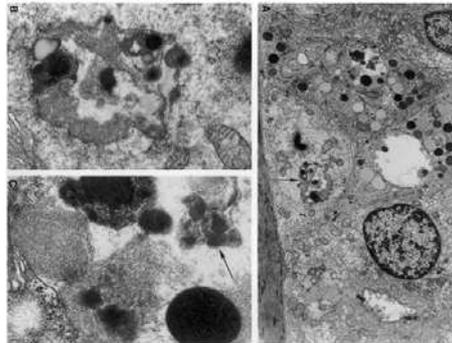


Fig. 6: Inclusioni di lipofusina al microscopio elettronico

2) *Malattia di Gaucher*

È una malattia da accumulo caratterizzata da epilessia mioclonica progressiva, parkinsonismo, oftalmoplegia sopranucleare orizzontale, epatosplenomegalia, anemia e trombocitopenia. È presente una ridotta attività dell'enzima lisosomiale beta-glucocerebrosidasi per cui esiste una terapia enzimatica sostitutiva. L'ereditarietà è autosomica recessiva; sono descritti familiari dei propositi affetti da m. di Parkinson. Recentemente sono state descritte mutazioni dell'enzima glucocerebrosidasi (tipicamente responsabili di m. di Gaucher) in soggetti con M. di Parkinson (E. Rogaeva and J. Hardy, Gaucher and Parkinson diseases. Unexpectedly related. Neurology 2008; 70: 2272-3; Gan-Pr Z et al. Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson risk and onset. Neurology, 70: 2277-83, 2008).

3) *Malattia di Niemann-Pick tipo C*

I sintomi caratteristici di questa malattia lisosomiale sono distonia, corea, mioclonia, parkinsonismo, aprassia oculomotoria verticale, atassia cerebellare, turbe del

comportamento, demenza e visceromegalia tardiva. Markers biologici di malattia sono alterazioni nel trasporto del colesterolo e presenza di accumuli intracellulari di colesterolo in fibroblasti di pazienti, dimostrata con la colorazione di Filipin. Esiste una terapia sostitutiva (Miglustat).

4) GM1 gangliosidosi tipo I-II-III

Patologia caratterizzata da distonia generalizzata, parkinsonismo, disartria e cifoscoliosi. Alla RM sono presenti alterazioni di segnale del putamen. La presenza di oligo-saccaridi urinari aumentati e la ridotta attività dell'enzima lisosomiale beta-galattosidasi sono elementi fondamentali per la diagnosi, che può essere inoltre suffragata dalla presenza di accumulo lisosomiale alla microscopia elettronica in vari tipi cellulari (Fig 7). Tale deficit enzimatico determina un accumulo intracellulare di lisosomi secondari, ripieni di materiale che è tossico per la cellula. La modalità di trasmissione è autosomica recessiva. Si segnalano per questa forma i seguenti articoli: Guazzi GC et al, Type 3 (chronic) GM1 gangliosidosis presenting as infant-choreo-athetotic dementia, without epilepsy, in three sisters. *Neurology*. 1988 Jul;38(7):1124-7; Roze E et al. Dystonia and parkinsonism in GM1 type 3 gangliosidosis. *Mov Disord*. 2005 Oct;20(10):1366-9

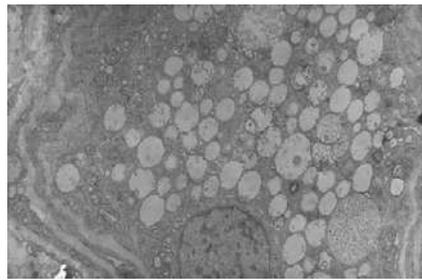


Fig. 7: Accumulo di lisosomi nel citoplasma di una cellula (fibrociti congiuntivali)

5) GM2 gangliosidosi

È caratterizzata da distonia, parkinsonismo, psicosi, malattia del motoneurone, atassia cerebellare, segni piramidali, neuropatia periferica e raramente distonie. L'attività della esosaminidasi è ridotta. Terapia sostitutiva con Miglustat (Inzelberg R, Korczyn AD.

Parkinsonism in adult-onset GM2 gangliosidosis. *Mov Disord*. 1994 May;9(3):375-7).

E) Disordini del metabolismo intermedio

1) Iperglicinemia non chetotica

Malattia caratterizzata da episodi di corea, confusione mentale e paralisi sopranucleare dello sguardo. Alla RM encefalo sono presenti iperintensità del putamen nel-

le sequenze T1 pesate ed ipointensit nelle T2. Le alterazioni biochimiche caratteristiche sono alti livelli plasmatici e liquorali di glicina. La terapia consiste nella somministrazione di sodio benzoato, destrometorfano e chetamina.

Nel gruppo dei disordini del metabolismo intermedio associati a sindromi extrapiramidali sono anche da includere l' Aciduria proprionica , l' Aciduria glutarica tipo I, Omocistinuria classica (CBS deficiency) e la Iperfenilalaninemia.

F) Altre

1) *Sindrome di Lesch-Nyhan*

Malattia caratterizzata da distonia, corea, ritardo mentale, automutilazioni, nefrolitiasi e gotta, deficit psichico, con autosomica recessiva causata da deficit dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi ed alterazione del metabolismo delle purine e dell'acido urico, sostanze che risultano tossiche prevalentemente ai nuclei della base.

2) *Xantomatosi cerebrotendinea*

Malattia caratterizzata da cataratta giovanile, xantomi tendinei (fig. 8), atassia cerebellare, paraparesi spastica, demenza disturbi psichiatrici, parkinsonismo ed episodi di diarrea.

La malattia è autosomica recessiva; sono descritte mutazioni nel gene CYP27A1. A livello serico vi sono alti livelli di colestano, alterazione degli acidi biliari dovuta ad insufficienza di acido chenodeossicolico. La terapia consiste nella somministrazione di acido chenodeossicolico che determina un miglioramento dei parametri biochimici ed una stabilizzazione del quadro clinico (Dotti MT, Federico A, Garuti R, Calandra S. Cerebrotendinous xanthomatosis with predominant parkinsonian syndrome: further confirmation of the clinical heterogeneity. *Mov Disord.* 2000 Sep;15(5):1017-9).



Fig. 8: Vistosi xantomi tendinei in un paziente con xantomatosi cerebro tendinea.

Conclusioni

La presenza di numerose malattie caratterizzate da disturbi extrapiramidali nell'ambito delle malattie neuro metaboliche da un lato indica la particolare vulnerabilità del sistema nigrostriatale a varie condizioni di stress biochimico e dall'altro indica che tali condizioni umane possono essere considerate degli utili modelli speculativi per studiare le interazioni tra alcune sostanze e la funzione metabolica del sistema extrapiramidale.

Epidemiologia dei parkinsonismi atipici

Letterio Morgante

Dipartimento di Neuroscienze, scienze psichiatriche ed anestesologiche Università di Messina

L'epidemiologia classica comprende l'epidemiologia descrittiva e l'epidemiologia analitica.

Gli studi di epidemiologia descrittiva hanno lo scopo di valutare la frequenza di una malattia nell'ambito di una definita popolazione oggetto di indagine. L'epidemiologia analitica si occupa, invece, di identificare eventuali fattori di rischio o fattori protettivi associati alla patologia oggetto di indagine.

Epidemiologia descrittiva

I parkinsonismi atipici rientrano nell'ambito delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale. Una corretta metodologia di indagine, progettata per l'esecuzione di uno studio descrittivo di queste patologie, deve necessariamente tenere in considerazione una serie di problematiche che sono essenzialmente correlate all'influenza di tre variabili : a) la completezza nella identificazione dei casi b) il grado di accuratezza diagnostica c) la standardizzazione dei tassi. Per la identificazione dei casi di parkinsonismo la maggior parte degli studi epidemiologici hanno utilizzato metodologie di tipo indiretto che prevedevano la consultazione degli archivi ospedalieri, dei neurologi, dei medici di famiglia , delle farmacie [1,2]. Tali metodologie, tuttavia, provocano una sottostima dei tassi, perchè, in genere, tra l'esordio della sintomatologia clinica e la diagnosi trascorrono in media due anni e, pertanto, i pazienti che non hanno ancora consultato il medico di famiglia o il neurologo o che non si sono rivolti a strutture ospedaliere o che non hanno ancora utilizzato farmaci non sarebbero identificati. Per tale ragione negli ultimi quindici anni si sono sviluppati studi descrittivi che hanno utilizzato la metodologia del porta a porta [3]. Questo tipo di indagine permette un approccio diretto con tutta la popolazione oggetto di indagine e pertanto un più completo accertamento dei casi, anche di quelli che ancora non sono stati diagnosticati. Relativamente al grado di accuratezza diagnostica , non esistendo allo stato attuale un test diagnostico sensibile e specifico per la diagnosi di parkinsonismo, la diagnosi epidemiologica è fondata sull'applicazione di criteri diagnostici predefiniti. La maggior parte degli studi hanno utilizzato i criteri diagnostici proposti da Schoenberg. L'ultima variabile responsabile di bias nei risultati degli studi epidemiologici descrittivi sui parkinsonismi è rappresentata dalla struttura della popolazione oggetto di indagine. I parkinsonismi sono malattie che abitualmente insorgono sopra i 40 anni di età, pertanto, per confrontare i tassi ottenuti in aree geografiche differenti da un punto di vista socio-economico e con diverse speranze di vita, è necessario standardizzare i tassi verso una comune popolazione di riferimento. Nell'ambito degli studi di epidemiologia descrittiva che riguardano i parkinsonismi atipici i

dati della letteratura riguardano esclusivamente l'atrofia multisistemica e la paralisi sopranucleare progressiva

Atrofia Multisistemica (MSA)

Gli studi clinici patologici di pazienti diagnosticati come affetti da MP suggeriscono che l'Atrofia multisistemica è probabilmente sottostimata. L'applicazione di criteri diagnostici predefiniti potrebbero migliorare l'accuratezza degli studi di epidemiologia descrittiva che riguardano questa patologia. Sono pochissimi, allo stato attuale, gli studi pubblicati. I tassi di prevalenza standardizzati indicano 4-5 casi per 100.000 abitanti; nella fascia d'età > 55 anni si osservano 17-29 casi per 100.000 abitanti (2,4,5). In Italia si può stimare un numero di 4900 casi prevalenti concentrato per l'81,5% nella fascia d'età 60-79 anni ed appena il 9,8% e l'8,7% in quelle rispettivamente 50-59 e > 80 anni (6). Il tasso di incidenza è pari a 0,6 nuovi casi per 100.000 abitanti l'anno; se si considera la fascia d'età > 50 anni la stima è pari a 3 casi per 100.000 abitanti (7). La malattia si presenta più frequentemente nel sesso maschile (1,3:1) ed ha una età media di insorgenza di circa 54 anni ed una durata media di 7-9 anni (7).

Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP)

Le stesse considerazioni di carattere metodologico espresse per la MSA valgono anche per la paralisi sopranucleare progressiva. I tassi di prevalenza variano tra 1,3 e 4,9 casi, nella fascia d'età > 55 anni si osservano 14-25 casi per 100.000 abitanti (4,7). In Italia si possono stimare un numero di casi prevalenti pari a 5100 soggetti di cui il 62% nella classe d'età 60-79, il 12% in quella 50-59 ed il 26% in quella > 80 anni. La PSP si presenta ugualmente nei due sessi, i casi hanno una età media di insorgenza compresa tra i 60 ed i 66 anni ed una durata media di circa 5-6 anni (8). I tassi di incidenza oscillano tra 0,3 e 1,1 nuovi casi per 100.000 abitanti pari a circa 5,3 nuovi casi per 100.000 abitanti nella fascia d'età > 50 anni.

Epidemiologia Analitica

Anche per l'epidemiologia analitica dei parkinsonismi atipici i dati di letteratura riguardano esclusivamente l'atrofia multisistemica e la paralisi sopranucleare progressiva

Atrofia Multisistemica (MSA)

Sono stati finora effettuati due soli studi caso-controllo sulla MSA. Il primo è stato condotto su 60 casi di MSA e 60 controlli, arruolati nel periodo 1978-1988 precedente quindi alla classificazione messa a punto da Quinn nel 1989 e maggiormente utilizzata nella comunità scientifica. Lo studio ha messo in evidenza un maggior rischio di insorgenza della malattia associato all'esposizione a solventi organici (OR = 2,41; p < 0,05) additivi (OR = 5,25; p < 0,05), pesticidi (OR = 5,8; p < 0,05), metalli (OR = 14,75; p < 0,05). È stata inoltre osservata una maggiore frequenza di sinto-

mi e malattie neurologiche nei parenti di primo grado dei casi di MSA rispetto ai controlli (23% nei casi vs 10% dei controlli). Quest'ultimo dato suggerisce l'ipotesi di una predisposizione genetica a malattie neurologiche, in letteratura comunque non è riportata nessuna famiglia con casi di MSA. Il secondo studio condotto su 73 casi di MSA, definiti in accordo ai criteri di Quinn, e 146 controlli ha evidenziato un maggior rischio di insorgenza della patologia per coloro che hanno lavorato in agricoltura (OR = 2,52; IC95% 1,25-5,07)(9). Per quanto riguarda le abitudini al fumo l'unico studio condotto sembra mostrare che i casi con MSA presentano lo stesso pattern di quelli con MP. Infatti è stato osservato un odds ratio inferiore a uno (OR = 0,56; IC 95% 0,29-1,06), con un andamento dose-risposta nella categoria moderati e forti fumatori) (10).

Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP)

Sono stati condotti solo tre studi caso-controllo che hanno indagato i fattori di rischio associati a questa malattia. Nel primo è emersa un'associazione con le residenze in aree rurali (OR = 2,4; p <0,05) ed un'elevata scolarità (OR= 2,9; p <0,05), nel secondo invece si è osservato un dato contrario al precedente e cioè una più bassa scolarità nei casi rispetto ai controlli (OR = 0,35; IC 95% 0,12-0,95)(11-12). Nel terzo studio non è stata rilevata alcuna associazione tra la scolarità e la PSP, mentre è emerso un maggior rischio per i lavoratori agricoli (OR = 2,84; IC95% 1,25-6,44)(13)

Bibliografia

- 1) Broman T, Parkinson's Syndrome, Prevalence and Incidence in Goteborg. *Acta Neurologica Scandinavica*, suppl. 4:95-101,1963.
- 2) Chiò A., Magnani C., Schiffer D., Prevalence of parkinson's disease in Northwestern Italy: comparison of tracer methodology and clinical ascertainment of cases. *Mov. Disord.*, 13:400-405, 1998.
- 3) Morgante L., Rocca W.A., Di Rosa A. E., et al., Prevalence of Parkinson's Disease and other Types of Parkinsonism: A Door-to-door Survey in three Sicilian municipalities. *Nerurology*, 42:1901-1907, 1992.
- 4) Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 354:1771-1775,1999
- 5) de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meche FG, Hofman A . Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam study. *Neurology* 45:2143-46,1995
- 6) Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, De Michele G, Marconi R, Nicholl D, Locuratolo N, Alarico G, Romano S, Stocchi F, Bonuccelli U, De Mari M, Vieregge P, Meco G for the ESGAP Consortium. Epidemiology of multiple system atrophy. Epidemiology of multiple system atrophy. ESGAP Consortium European Study Group on Atypical parkinsonisms. *Neurological Sciences* 22:97-99,2001
- 7) Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 49:1284-1288,1998
- 8) Nath U, Burn DJ . The epidemiology of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) *Parkinsonism and Related Disorders* 6:145-133,2000
- 9) Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, De Michele G, Marconi R, Stocchi F, Nicholl D, Bonuccelli U, De Mari M, Vieregge P, Meco G, and the ESGAP Consortium. A case control study on multiple system atrophy. *Movement Disorders* 20:158-163,2005
- 10) Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, Marconi R, Nicholl D, Bonuccelli U, Stocchi F, Lamberti P, Volpe G, De Michele G, Iavarone I, Bennett P, Vieregge P, Meco G and the European Study Group on Atypical Parkinsonisms . Smoking habits in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 54:114-119,2000
- 11) Davis PH, Golbe LI, Duvoisin RC, Schoenberg BS. Risk factors for the progressive supranuclear palsy. *Neurology* 38:1546-1552,1988
- 12) Golbe LI, Rubin RS, Cody RP, Belsh JM, Duvoisin RC, Grossmann C, Lepore FE, Mark MH, Sachdeo RC, Sage JI, Zimmerman TR. Follow-up study of risk factors in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 47:148-154,1996
- 13) Vanacore N, Bonifati V, Colosimo C, Fabbrini G, De Michele G, Marconi R, Nicholl D, Stocchi F, Bonuccelli U, Lamberti P, Vieregge P, Meco G for the ESGAP Consortium. A case-control study in progressive supranuclear palsy. . XIV International Congress on Parkinson's Disease, 27 July-1 August 2001, Helsinki. *Parkinsonism and Related Disorders* ;7 (suppl):S110,24

Atrofia multisistemica: Un update clinico

Maria Teresa Pellecchia

Dipartimento di Scienze Neurologiche Università "Federico II" Napoli

L'Atrofia Multisistemica (MSA) è un disordine neurodegenerativo sporadico caratterizzato dalla variabile associazione di parkinsonismo, segni cerebellari e disautonomia. A seconda delle caratteristiche motorie di presentazione, vengono comunemente riconosciute una forma parkinsoniana (MSA-P) e una forma cerebellare (MSA-C) di MSA (1,2). Una diagnosi di MSA accurata e precoce è importante per le implicazioni prognostiche e terapeutiche. Un consensus internazionale di esperti ha da poco ridefinito i criteri per la diagnosi di MSA possibile, probabile e definita, semplificando i precedenti criteri e tenendo conto delle più recenti acquisizioni scientifiche (3). La diagnosi di MSA definita richiede la dimostrazione anatomopatologica della presenza nel Sistema Nervoso Centrale delle tipiche inclusioni citoplasmatiche gliali α -sinucleina positive associate alla neurodegenerazione delle strutture striatonigriche o olivopontocerebellari. La diagnosi di MSA probabile richiede la presenza di una malattia sporadica progressiva, ad esordio in età adulta, caratterizzata da disfunzione autonomia rigorosamente definita (incontinenza urinaria con disfunzione erettile nel maschio oppure riduzione della pressione in ortostatismo di almeno 30 mm Hg per la sistolica o 15 mm Hg per la diastolica) e parkinsonismo scarsamente responsivo alla levodopa oppure atassia cerebellare. La diagnosi di MSA possibile richiede la presenza di una malattia sporadica progressiva, ad esordio in età adulta, caratterizzata da parkinsonismo o atassia cerebellare e almeno una caratteristica suggestiva di disfunzione autonoma (urgenza o aumento della frequenza urinaria non altrimenti spiegabili, incompleto svuotamento vescicole, disfunzione erettile nel maschio, riduzione della pressione in ortostatismo che non raggiunga il livello richiesto per la diagnosi di probabilità) più almeno un'alterazione clinica o al neuroimaging tra quelle indicate nella Tabella che segue.

MSA-P o MSA-C possibile
Segno di Babinski con iperreflessia
Stridor
MSA-P possibile
Parkinsonismo rapidamente progressivo
Scarsa risposta alla levodopa
Instabilità posturale entro 3 anni dall'esordio dei sintomi motori
Atassia della marcia, disartria cerebellare, atassia degli arti, disfunzione oculomotoria cerebellare
Disfagia entro 5 anni dall'esordio dei sintomi motori
Atrofia del putamen, del peduncolo cerebellare medio, del ponte o del cervelletto alla RMN
Ipometabolismo nel putamen, nel tronco encefalico o nel cervelletto alla FDG-PET

MSA-C possibile
Parkinsonismo (bradicinesia e rigidità)
Atrofia del putamen, del peduncolo cerebellare medio o del ponte alla RMN
Ipometabolismo nel putamen alla FDG-PET
Denervazione dopaminergica nigrostriatale presinaptica alla SPET o alla PET

Recentemente il Gruppo di Studio Europeo sull'Atrofia Multisistemica ha identificato i segni clinici di allarme (red flags), che possono essere utilizzati come criteri di supporto per la diagnosi precoce di MSA (4). Il ruolo diagnostico di queste caratteristiche cliniche è stato studiato nell'MSA-P versus la malattia di Parkinson idiopatica e sono state selezionate le red flags che hanno mostrato una specificità superiore al 95% per la diagnosi di MSA-P. Nel gruppo di studio la presenza di due o più categorie di red flags (Instabilità precoce, Progressione rapida, Posture anormale, Disfunzione bulbare, Disfunzione respiratoria, Incontinenza emotiva) permetteva di aumentare la specificità diagnostica per MSA-P fino al 98,3%, mentre la sensibilità raggiunge l'84,2%. L'applicazione di questo criterio ai pazienti con MSA possibile, che successivamente hanno soddisfatto i criteri per l'MSA probabile, avrebbe permesso di anticipare la diagnosi di probabilità di circa 16 mesi in circa il 75% dei casi (4). Le caratteristiche cliniche dell'atrofia multisistemica sono state recentemente riportate in due larghe serie europee (5,6). Duecentoventuno pazienti con atrofia multisistemica probabile sono stati identificati nell'ambito del Registro tedesco della malattia di Parkinson e dei disordini correlati (5). In questa serie l'84% dei pazienti mostrava sintomi parkinsoniani e un parkinsonismo era l'unico segno motorio nel 45% dei casi, mentre il 38% dei pazienti presentava atassia senza parkinsonismo o segni piramidali. Con l'aumentare della durata di malattia più pazienti presentavano una combinazione di parkinsonismo, atassia e segni piramidali. Tra i segni disautonomici l'incontinenza urinaria era il più frequente (82% dei pazienti), mentre una severa ipotensione ortostatica era presente nel 36% dei pazienti. Il 50% dei pazienti aveva asimmetria dei sintomi all'esordio e tremore a riposo era presente nel 25% dei casi, una risposta positiva alla levodopa era riportata nel 51% dei pazienti con disfunzione autonoma severa e atassia cerebellare. Il 19% dei pazienti con risposta protratta alla levodopa presentava discinesie severe. Quattrocentoquarantatré pazienti, afferenti a 19 centri di 10 diversi paesi europei, affetti da MSA possibile o probabile sono stati inclusi nel Registro del Gruppo di Studio Europeo sull'MSA (6). In questa serie l'età media di esordio è 57,9 anni, il 69% dei pazienti è classificabile come MSA-P e il 31% come MSA-C. Una disautonomia sintomatica è presente nel 99% dei pazienti e la disfunzione urinaria si conferma il sintomo disautonomico più frequente (presente nel 91% dei pazienti), mentre l'ipotensione ortostatica sintomatica è presente nel 75% dei casi. Il 19% dei pazienti presenta sincopi ortostatiche, tuttavia i sintomi ortostatici non sono direttamente correlati all'entità della caduta pressoria. Segni parkinsoniani e segni cerebellari sono presenti rispettivamente nell'87% e nel 63% dei casi. Non si osservano significative differenze di presentazione clinica tra i diversi paesi europei partecipanti allo studio. Il trattamento dei sintomi parkinsoniani è basato prevalentemente sulla levodopa (86% dei pazienti trattati) con una dose media giornaliera di 630 ± 399 mg, simile in tutti i paesi. I dopamino-agonisti sono usati nel 30% dei casi, l'amantadina

nel 39%, i MAO-B inibitori nel 15% e i COMT inibitori nel 9%. Nel 38% dei pazienti si osserva una risposta sostenuta alla levodopa (durata mediana della risposta: 3 anni). Il 6% dei pazienti con parkinsonismo presentano discinesie e il 6% wearing off. C'è un certa eterogeneità di trattamento dei sintomi parkinsoniani tra i diversi paesi europei, che sottolinea la necessità dello sviluppo di linee guida standardizzate per il trattamento dell'MSA. Per il trattamento dell'ipotensione ortostatica il farmaco più impiegato in Europa è la midodrina (69%), seguita dal fludrocortisone (25%) e dalla diidroergotamina (11%). La tolterodina e l'ossibutinina sono impiegate nel 52% e nel 45% dei pazienti trattati per la disfunzione urinaria. Tuttavia, è importante notare che i sintomi disautonomici, nonostante il loro impatto significativo sulla qualità di vita, non vengono trattati in circa due terzi dei pazienti. La demenza è considerata un sintomo di esclusione per la diagnosi di MSA, tuttavia diversi studi hanno dimostrato la presenza di deficit cognitivi, soprattutto delle funzioni esecutive, nei pazienti con MSA rispetto ai controlli. Due recenti studi hanno permesso di approfondire la conoscenza dei deficit cognitivi in corso di MSA e hanno correlato tali deficit con alterazioni metaboliche o di flusso cerebrale (7,8). Nel primo studio 37 pazienti con MSA sono stati divisi in tre gruppi in base alla durata di malattia (Gruppo I: < 1 anno, Gruppo II: 13-24 mesi, Gruppo III: 25-36 mesi) e sono stati sottoposti a test neuropsicologici e PET con ¹⁸F-FDG. I pazienti del Gruppo I mostravano deficit delle funzioni mnesiche ed esecutive ed ipometabolismo della corteccia frontale e del cervelletto. I pazienti del gruppo II e III mostravano disfunzioni di domini cognitivi multipli e l'ipometabolismo alla PET si diffondeva dalla corteccia frontale a quella parieto-temporale in coincidenza col declino cognitivo (7). Nel secondo studio 21 pazienti con MSA-C e 14 con MSA-P sono stati confrontati con 21 controlli e sottoposti ad esame neuropsicologico e SPECT. I pazienti con MSA-P mostravano deficit delle funzioni visuospatiali e costruttive, della fluency verbale e delle funzioni esecutive rispetto ai controlli. I pazienti con MSA-C mostravano solo un deficit delle funzioni visuospatiali e costruttive rispetto ai controlli, con un più lieve coinvolgimento rispetto ai pazienti con MSA-P. I deficit neuropsicologici nei pazienti con MSA-P correlavano significativamente con una riduzione della perfusione nella corteccia prefrontale (8). Attualmente l'ipotesi patogenetica più plausibile per lo sviluppo dell'MSA prevede una combinazione di predisposizione genetica ed esposizione a tossine ambientali. Un recente studio caso-controllo sui fattori di rischio per l'MSA ha mostrato in 71 pazienti confrontati con 71 controlli che alcuni fattori quali il basso livello educativo, il maggior consumo di carne, l'occupazione in fabbrica sono associati ad un maggior rischio di sviluppare un'MSA, mentre il consumo di alcool, pesce, tè e l'uso di aspirina sono più frequenti nei controlli rispetto ai pazienti (9). Due recenti studi retrospettivi su serie di pazienti con MSA confermata anatomopatologicamente hanno dimostrato che lo sviluppo precoce di disfunzione autonoma è predittivo di una peggiore prognosi con più precoce perdita della capacità di deambulazione (con confinamento in sedia a rotelle o a letto), minore sopravvivenza e maggior rischio di morte improvvisa (10,11). Oltre alla disfunzione autonoma precoce, anche il sesso femminile, l'età più avanzata all'esordio dei sintomi e il mancato ricovero in strutture residenziali assistite sono fattori predittivi di minore sopravvivenza nell'MSA (11). La sopravvivenza dei pazienti con MSA è stata recentemente studiata in 100 pazienti con diagnosi clinica di MSA (12). La sopravvivenza mediana è 8,3 anni, i maschi hanno una sopravvivenza leggermente superiore rispetto alle donne (8,6 versus 7,3 anni). Le

più comuni cause di decesso ricavate dai certificati di morte sono: broncopolmonite ed altre malattie respiratorie (57% dei casi), atrofia multisistemica (18%), malattia cerebrovascolare (13%). Le cause di morte nell'MSA sono state studiate anche in una serie di 21 pazienti con diagnosi di MSA confermata anatomopatologicamente (13). In questo studio la morte improvvisa (da arresto cardiorespiratorio o da aspirazione acuta) è responsabile del 38% dei decessi, le infezioni delle vie urinarie sono responsabili del 24% dei decessi, cause meno frequenti di decesso sono le polmoniti da aspirazione (10%), le polmoniti infettive (10%) e la sindrome da deperimento (14%).

Bibliografia

- 1) Quinn N. Multiple system atrophy – the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;(suppl):78-89.
- 2) Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997;12:133-147.
- 3) Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670-676.
- 4) Kollensperger M, Geser F, Seppi K, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008;23:1093-99.
- 5) Wullner U, Schmitz-Hubsch T, Abele M, Anyony G, Bauer P, Eggert K. Features of probable multiple system atrophy patients identified among 4770 patients with parkinsonism enrolled in the multicentre registry of the German Competence Network on Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2007;114:1161-1165.
- 6) Kollensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, et al. Clinical presentation, diagnosis and management of MSA in Europe: data from the Registry of the European MSA Study Group. *Neurology* (submitted).
- 7) Lyoo CH, Jeong Y, Ryu YH, et al. Effects of disease duration on the clinical features and brain glucose metabolism in patients with mixed type multiple system atrophy. *Brain* 2008;131:438-446.
- 8) Kawai Y, Suenaga M, Takeda A. Cognitive impairments in multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 70:1390-96.
- 9) Vidal JS, Vidailhet M, Elbaz A, Derkinderen P, Tzourio C, Alperovitch A. Risk factors of multiple system atrophy: a case- control study in French patients. *Mov Disord* 2008;23:797-803.
- 10) Tada M, Onodera O, Tada M, et al. Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. *Arch Neurol* 2007; 64:256-260.
- 11) O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain* 2008;131:1362-1372.
- 12) Schrag A, Wenning GK, Quinn N, Ben-Shlomo Y. Survival in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008;23:294-296.
- 13) Papapetropoulos S, Tuchman A, Laufer D, Papatsoris AG, Papapetropoulos N, Mash DC. Causes of death in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:327-329.

Paralisi sopranucleare progressiva

Carlo Colosimo

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università La Sapienza

La Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP) è stata descritta nel 1964 da Steele, Richardson e Olszewski come un disturbo che coinvolge il tronco encefalico, i nuclei della base e il cervelletto determinando paralisi dello sguardo verticale, paralisi pseudobulbare, distonia nucale e demenza frontolimbica. (1). È solo nell'ultima decade però che la PSP è stata meglio caratterizzata dal punto di vista neurbiologico, epidemiologia e clinico (2-6). In particolare modo diversi studi hanno mostrato come questa non sia una malattia rara, avendo una prevalenza aggiustata per età di 5-6/100000, con un'età mediana all'esordio di 65 anni ed una durata media di malattia di 5-7 anni (2). Non è stato invece ancora possibile identificare fattori di rischio certi per tale malattia (3). Probabili meccanismi eziopatogenetici possono essere un'attivazione patologica della glia, carenza di fattori neurotrofici, e anomalie nel gene *tau* (con la formazione di grovigli neurofibrillari) (4,5). Attualmente l'interesse è focalizzato su quest'ultima ipotesi tramite una possibile suscettibilità genetica (6). Oggi è ben noto come la presenza di sindromi cliniche atipiche o incomplete (rispetto alla descrizione classica della malattia) sia la causa della elevata percentuale (fino al 40%) di casi di PSP definita che non viene correttamente diagnosticata in vita anche all'ultima valutazione neurologica. La diagnosi erronea più comune resta quello di malattia di Parkinson (7). In accordo a tali osservazioni, negli studi epidemiologici sopra menzionati, la maggior parte dei casi di PSP sono stati diagnosticati solamente durante gli studi, dato che suggerisce come la PSP sia ancora relativamente poco conosciuta nella comune pratica neurologica. Presentazioni a tipo PSP sono state riportate in casi con successiva diagnosi neuropatologica di atrofia multisistemica (MSA), demenza a corpi di Lewy (DLB), degenerazione corticobasale CBD, malattia da prioni o malattia cerebrovascolare. In un interessante studio di alcuni anni fa, abbiamo preso in considerazione casi raccolti presso la *Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders* di Londra e nei quali il neurologo curante aveva posto la diagnosi clinica di PSP. Scopo dello studio era di: (a) riesaminare l'accuratezza della diagnosi clinica di PSP in un'ampia serie di casi con conferma diagnostica all'esame neuropatologico; (b) analizzare se l'applicazione retrospettiva dei criteri clinici per la PSP attualmente disponibili, potesse determinare un aumento della accuratezza diagnostica sia nelle fasi precoci che in quelle tardive di malattia (8). Sono stati inclusi nello studio 60 casi (37 uomini e 23 donne) con una diagnosi clinica di PSP all'ultima valutazione clinica in vita. Tali casi derivavano da una serie di 806 pazienti affetti da parkinsonismo, che avevano volontariamente donato il loro encefalo per ricerca a questa istituzione nel periodo compreso tra il 1984 ed il 2000. Le caratteristiche cliniche ricavate dalle cartelle dei pazienti includevano la presenza di alterazioni della motilità oculare e dell'equilibrio, di segni frontali, parkinsoniani e piramidali. Queste informazioni hanno permesso di classificare i vari pazienti con i criteri della NINDS-SPSP (*National Institute of Neurological Disor-*

ders and the Society for Progressive Supranuclear Palsy), di Lees, Golbe, Tolosa e Blin a confronto (9-13). Per lo scopo dello studio, la comparsa di una determinata caratteristica clinica è stata determinata sia alla prima che all'ultima valutazione neurologica. I dati dei singoli gruppi di pazienti sono stati confrontati col test del *t* di Student. La proporzione dei casi che presentavano una specifica caratteristica clinica è stata poi confrontata tra i casi di PSP "vera" e i casi falsi positivi utilizzando il test del Chi quadro. Per valutare infine la validità di ogni caratteristica clinica così come dei singoli criteri diagnostici, abbiamo scelto la sensibilità ed il valore predittivo positive come misure di *outcome*. I risultati hanno mostrato che in 47 (78%) casi, la diagnosi clinica di PSP è stata poi confermata neuropatologicamente. False diagnosi positive comprendevano la DLB (n=4), MSA (n=4), e 1 ciascuno per CBD, malattia di Pick, demenza frontotemporale e parkinsonismo legati ad una mutazione sul cromosoma 17, malattia del motoneurone e malattia cerebrovascolare. La maggior parte dei casi quindi era stata diagnosticata correttamente dai neurologi alla valutazione finale sulla base del proprio giudizio clinico. Inoltre, anche se l'applicazione corretta dei criteri NINDS-SPSP per la categoria possibile era capace di migliorare in maniera marginale l'accuratezza della diagnosi iniziale, nessuno dei criteri clinici sopra citati era invece capace di migliorare in maniera significativa l'accuratezza diagnostica della diagnosi clinica finale. Tali conclusioni non ci devono stupire in quando è ormai accettata la presenza di diversi fenotipi clinici della PSP (casi di parkinsonismo asimmetrico responsivo alla levodopa, di acinesia pura con marcato *freezing* della marcia, di sindrome corticobasale e di demenza frontotemporale): l'estrema variabilità della presentazione clinica di questa malattia, non è al momento ancora presa in considerazione da nessuno dei criteri diagnostici della letteratura neurologica. La similitudine tra PSP e CBD ha tra l'altro spinto gli studiosi a chiedersi se queste siano due malattie nosograficamente differenti, o piuttosto due forme fenotipicamente differenti dello stesso quadro patologico. La maggior parte degli studiosi ritiene comunque che, per le alterazioni genetiche e neurochimiche, e le caratteristiche cliniche e neuropatologiche abbastanza differenti, PSP e CBD siano ancora da considerare delle entità nosologiche differenti. Nel tentativo di migliorare la sensibilità delle diagnosi clinica, è stata più recentemente proposta una nuova serie di criteri diagnostici per meglio individuare pazienti con PSP sin all'esordio. In particolare i pazienti sono ora considerati affetti da PSP clinicamente possibile, se presentano un disturbo motorio gradualmente progressivo con tendenza alle cadute spontanee della durata non inferiore ai 12 mesi ed esordio clinico oltre i 40 anni, in assenza dei criteri d'esclusione. La vecchia categoria possibile è ora trasformata in probabile e la vecchia categoria probabile in clinicamente definita (14). La terapia della PSP è ancora assai poco soddisfacente, poiché non vi sono stati negli ultimi anni studi che abbiamo modificato in maniera sostanziale il trattamento sintomatico di questa malattia devastante. Comunque il lancio dei primi trial clinici di neuroprotezione nei parkinsonismi atipici, con particolare riferimento allo studio europeo NIPPS col riluzolo, malgrado i risultati negativi sulla principale misura di *outcome* dello studio, sembra aver aperto una nuova era in questo campo. Queste esperienze fanno sperare in un cambiamento radicale nel nostro approccio terapeutico alla PSP in un futuro non così lontano.

Bibliografia

- 1) Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1964;10:333-359.
- 2) Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross sectional study. *Lancet* 1999;354:1771-5.
- 3) Colosimo C, Osaki Y, Vanacore N, Lees AJ. Lack of association between arterial hypertension and progressive supranuclear palsy: a clinico-pathological study. *Mov Disord* 2003;18:694-697.
- 4) Hauw J-J, Daniel SE, Dickson D, e coll. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 1994;44:2015-2019.
- 5) Jellinger K, Bancher C, Hauw J-J, Verny M. Progressive supranuclear palsy: neuropathologically based diagnostic clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:106.
- 6) Bennett P, Bonifati V, Bonuccelli U, Colosimo C, e coll. Direct genetic evidence for involvement of the microfilament associated protein Tau in clinically ascertained cases of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 1998;51:982-985.
- 7) Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125:861-870.
- 8) Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, Daniel SE, Colosimo C, Wenning G, Quinn N. The accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2003;18:694-697
- 9) Litvan I, Agid Y, Calne D, e coll. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.
- 10) Lees AJ. The Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement disorders 2*. London: Butterworths; 1987. pp. 272-287.
- 11) Golbe LI. Progressive supranuclear palsy: In Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. Pp. 145-161.
- 12) Tolosa E, Valldeoriola F, Marti MJ. Clinical diagnosis and diagnostic criteria of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) *J Neural Transm* 1994 (Suppl.); 42:15-31.
- 13) Blin J, Baron JC, Dubois B, e coll. Positron emission tomography study in progressive supranuclear palsy: brain hypometabolic pattern and clinicopathologic correlations. *Arch Neurol* 1990;47:747-752.
- 14) Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, e coll.; Movement Disorders Society Scientific Issues Committee. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*, 2003; 18:467-486.

La LIMPE: 35 anni di Storia

Leontino Battistin

Dipartimento di Neuroscienze Università di Padova

La LIMPE compie i primi 35 anni e mi è stato chiesto da Paolo Barone una sintesi della sua storia avendola io vissuta in prima persona fin dagli inizi, invito che ho accettato ben volentieri. La Lega venne fondata e costituita in società scientifica nel 1974; la prima riunione avvenne a L'Aquila, ed è noto a tutti che i motori trainanti della sua costituzione furono il Prof. Cornelio Fazio, assieme al suo allievo e pupillo, Prof. Alessandro Agnoli, affiancati da altri due Colleghi di grandi e lungimiranti vedute: uno era il qui presente Prof. Dalle Ore, noto a tutti per essere stato il primo neurochirurgo in Italia ad affrontare la problematica della malattia di Parkinson con tecniche stereotassiche; l'altro era il compianto Prof. Piero Angeletti, allora Presidente della Merck Sharpe & Dohme, che fin dall'inizio offrì il supporto alla LIMPE con grande signorilità e senza mai chiedere nulla, nemmeno l'apposizione del logo aziendale nei programmi e negli atti della Lega. Furono questi quattro studiosi, di cui purtroppo tre sono scomparsi, a costituire il nucleo fondamentale della LIMPE, cioè a dire una Lega, che avesse le caratteristiche di una Società scientifica ma fosse aperta anche ad altre componenti, come ad esempio l'associazione dei malati, e che affrontasse segnatamente la problematica del morbo di Parkinson e delle Malattie Extrapiramidali. Cercherò di percorrere le tappe della storia della LIMPE attraverso delle immagini e dei ricordi personali, e anche di molti dei presenti, proiettando una serie di diapositive che ci illustreranno passo passo la strada percorsa dalla nostra società in questi 35 anni di storia. Prima però tenterei di focalizzare quelli che ritengo essere i principali punti di novità che la LIMPE ha rappresentato nello scenario scientifico italiano e internazionale. Il primo riguarda la scelta di una società scientifica monotematica che avesse altresì delle riunioni scientifiche monotematiche. Agli inizi degli anni '70 i Congressi e le manifestazioni scientifiche erano manifestazioni pluritematiche, spesso dispersive, caratterizzate da relazioni molto ponderose, per la verità troppo lunghe e a volte anche noiose, sugli argomenti più vari. Ebbene, scegliere invece una società scientifica che si incontrasse una volta all'anno con un tema specifico da discutere e approfondire era per quell'epoca una scelta di grande lungimiranza perché in definitiva riuniva quegli studiosi desiderosi di focalizzare la loro attenzione essenzialmente su un particolare problema, su un singolo capitolo, in modo che potesse venire approfondito e studiato in ogni sua sfaccettatura; ripeto, eravamo all'inizio degli anni '70 e questa scelta si rivelò grandemente felice tant'è che, come molti sanno, negli anni successivi, e soprattutto negli ultimi venti, molte manifestazioni scientifiche hanno assunto sempre di più tale caratteristica di svolgimento monotematico, perché si è visto che tale tipo di organizzazione spesso rappresenta un maggiore approfondimento specifico di un argomento. Un secondo aspetto altrettanto lungimirante e di grande intelligenza è stato quello della interdisciplinarietà. Sappiamo tutti che il capitolo dell'extrapiramidale assieme a quello della neuro- e psicofarmacologia, è

stato sicuramente il capitolo che più di ogni altro ha rappresentato il momento della svolta storica nelle scienze neurologiche; proprio da questo capitolo di studio è nato il passaggio dalla ricerca di base essenzialmente neurochimica e neurofarmacologica all'applicazione in ambito clinico; è soprattutto da questo capitolo che è nata la neurobiologia clinica che tanto ha significato negli anni '70, ma soprattutto negli anni '80 e '90 in termini di crescita culturale e scientifica della nostra disciplina con ricadute importantissime a livello della diagnostica e della terapia. Non c'è alcun dubbio che tutti gli studi e le ricerche sulle amine biogene e sugli aminoacidi neurotrasmettitori, ricerche condotte essenzialmente negli anni '60, hanno avuto poi come primo campo applicativo quello delle malattie extrapiramidali e in particolare della malattia di Parkinson. Ebbene è stato atto di grande intelligenza, di grande apertura culturale quello di caratterizzare fin dall'inizio le attività della Lega come attività scientifiche a carattere interdisciplinare, con la partecipazione cioè tanto dei clinici che dei ricercatori di base, specialmente dei neurofarmacologi e dei neurochimici. Se guardiamo i programmi delle varie Riunioni della LIMPE vedremo come in ognuna di esse la presenza di questo respiro interdisciplinare abbia connotato tutta la nostra storia. Una terza caratteristica, anch'essa di grande importanza e presente fin dagli inizi dell'attività della LIMPE, è stata quella di aprirsi allo scenario internazionale. Fin dalle prime Riunioni noi avevamo sempre presenti come invitati degli studiosi stranieri particolarmente rilevanti sulla scena scientifica internazionale, studiosi che presentavano una lettura speciale sull'argomento specifico, tema del Congresso; questo era frutto non solo della stima che molti personaggi rilevanti della scena scientifica internazionale avevano per questi nostri maestri, ma anche della necessità che veniva avvertita dai fondatori della LIMPE di uno scambio di vedute con il panorama internazionale sui temi più attuali e significativi che venivano via via sviluppandosi in campo scientifico e clinico. Questa costante attenzione al panorama internazionale è venuta crescendo sempre più nell'attività della LIMPE, tant'è che ha portato all'organizzazione prima del Congresso Europeo sulle malattie extrapiramidali tenutosi a Roma nel 1990, successivamente al Congresso Mondiale anch'esso tenutosi a Roma nel 1994 e da ultimo al Congresso Mondiale della Movement Disorder Society tenutosi pure a Roma nel 2004. In particolare l'idea del Congresso Mondiale era presente nel carissimo Alessandro Agnoli ancora negli anni '80 quando andavamo insieme ai Simposi Internazionali sul Morbo di Parkinson organizzati dalla World Federation of Neurology. Oltre tutto non si era mai svolta in Italia un'assise mondiale su questo tema e Alessandro Agnoli era fortemente deciso di portare questa assise mondiale finalmente in Italia. Questo risultato fu conseguito a Tokyo quando andammo al 10° Congresso Mondiale sul morbo di Parkinson nel novembre del '91; ricordo che fu l'ultimo viaggio internazionale che facemmo insieme con Alessandro io e tanti amici qui presenti in un clima di grande serenità, di grande armonia e anche di grande gioia perché Alessandro era finalmente riuscito ad ottenere dall'Executive Committee della World Federation che il Congresso successivo si sarebbe svolto in Italia e più precisamente a Roma nel 1994. Purtroppo come tutti sappiamo, Alessandro poco dopo si ammalò e nel giugno '92, ci lasciò; toccò al sottoscritto, per la verità senza alcun merito, prendersi carico della organizzazione di questo evento che venne dedicato alla memoria di Alessandro Agnoli; ricordo come questa dedica fu accolta unanimemente dall'Executive Committee della World Federation di neurologia, rimasta profondamente scossa dalla così prematura scomparsa di Alessandro. Il Con-

siglio Direttivo della LIMPE fu in quell'occasione di grande sostegno nell'organizzazione del Congresso Mondiale, così come tutti gli allievi di Alessandro Agnoli e in particolare Stefano Ruggieri, Fabrizio Stocchi e Giovanni Fabbrini nonché la figlia Nicoletta, e questa assise rimarrà nel ricordo di tutti noi come un evento di grande portata e come il migliore e il più consono tributo che potevamo dare alla memoria del caro e indimenticabile Alessandro Agnoli. La quarta caratteristica che la Lega ha avuto è stata quella di aprirsi anche alle problematiche sociali create dalla malattia di Parkinson e dalle altre malattie extrapiramidali. Ricordo che tanto il Prof. Fazio prima, quanto Alessandro Agnoli dopo, avevano costantemente in mente la problematica delle associazioni dei malati, e fin dall'inizio le associazioni che via via venivano a formarsi sono state presenti nelle nostre riunioni, tanto in quelle nazionali della LIMPE quanto in quelle internazionali; questo connotato di apertura e sensibilità alle problematiche assistenziali e sociali della malattia di Parkinson, è stata un'altra delle caratteristiche che la LIMPE ha mantenuto costante nei suoi 35 anni di storia. Un quinto elemento distintivo della LIMPE è stata la formula con cui si sono svolte le nostre Riunioni scientifiche. A differenza di molte altre manifestazioni congressuali, fin dall'inizio nella LIMPE si è voluto dare un grande spazio ai giovani e a quanto la ricerca scientifica condotta e prodotta dalle giovani leve veniva dimostrando; come, fin dall'inizio, nelle nostre riunioni LIMPE, le cosiddette letture abbiano avuto uno spazio praticamente minimo, ridotte quasi sempre a uno o due nelle due giornate, per lasciare poi il resto del tempo alle comunicazioni orali, ognuna con la formula dei 10 minuti di presentazione e 5 minuti di discussione generale in modo che ci fosse sempre spazio per presentazioni rapide e veloci, che rappresentavano una vera e propria palestra per molti giovani che sono poi cresciuti e maturati. Negli ultimi anni, stante la crescita numerica di questi contributi scientifici, sono state introdotte anche le sessioni poster in modo tale che ci fosse realmente spazio per tutti, per poter presentare quanto si veniva facendo nei vari centri di ricerca. Una caratteristica che si è molto sviluppata negli ultimi dieci anni è stata quella di organizzare specifiche attività formative; ricordo in particolare il Board of Qualification con i Corsi Avanzati, nella giornata che precede l'inizio della Riunione LIMPE, ed anche i cosiddetti LIMPE-Seminars, il primo dei quali organizzato ancora nel 1994 dal nostro Presidente-eletto Ubaldo Bonuccelli, quello di Alghero nel 2007, organizzato dal nostro attuale Presidente Giambi Corsini, e tra pochi mesi, nel febbraio 2009, un altro ancora a Pisa. Infine la stesura delle Linee Guida per il trattamento del Morbo di Parkinson che ha rappresentato un altro traguardo di grande rilevanza ottenuto dalla nostra Società. Ricordo come in tutte queste attività si sono fortemente impegnati tutti i componenti dei diversi Consigli Direttivi succedutisi, con l'approvazione del nuovo Statuto, negli ultimi 10 anni; permettete però che faccia un ricordo del tutto particolare al grande impegno ed entusiasmo profusi in tali attività formative da due Colleghi che tutti abbiamo molto stimato e amato e che sono prematuramente scomparsi, cioè Bruno Bergamasco, Presidente della LIMPE negli anni 1999-2001 e Fulvio Bracco, Vice Presidente della LIMPE negli anni 2005-2006. Da ultimo, se posso rilevare una caratteristica che peraltro forse non è stata mai per così dire scelta, ma bensì vissuta, essa è stata rappresentata da quel clima di amicizia, di franchezza e di cordialità che ha permeato costantemente tutte le nostre riunioni e i nostri rapporti. Direi che anche nelle occasioni di vibrante e vivacissime discussioni, direi quasi litigi scientifici su argomenti vari, anche nei momenti di maggiore tensione legati a vari tipi di problematiche,

anche in queste occasioni il clima di fondo che ha caratterizzato costantemente i rapporti interni è stato di grande stima reciproca e di amicizia. Sappiamo come la crescita scientifica è frutto pur sempre di ambizioni, e sappiamo altresì come l'essere umano accanto alla benevolenza usi tante volte anche la malevolenza; debbo dire però che in realtà all'interno della LIMPE questo connotato della franchezza e dell'amicizia alla fine ha sempre prevalso, permeando ogni nostra attività, ivi compresa quella del ricambio delle cariche sociali e del Consiglio direttivo, tanto con il vecchio che con il nuovo Statuto. Mi piace chiudere questa presentazione, prima di passare all'illustrazione di alcune immagini, sottolineando questo aspetto più umano che scientifico che ha caratterizzato questi nostri primi 35 anni e che sono certo caratterizzerà anche gli anni avvenire dell'attività della LIMPE.

CONSIGLI DIRETTIVI

DAL 1974 AL 1978

Presidente	Fazio Cornelio
Vice Presidente	Dalle Ore Giuseppe
Segretario	Agnoli Alessandra
Tesoriere	Angeletti Pietro
	Loeb Carlo
	Fieschi Cesare
	Ruggieri Ivo
Revisore	Ferrari Eugenio
Revisore	Mancini Giuseppe
Revisore	Viggiano Luigi

DAL 1979 AL 1982

Presidente	Fazio Cornelio
Vice Presidente	Dalle Ore Giuseppe
Segretario	Agnoli Alessandro
Tesoriere pro tempore	Agnoli Alessandro
	Ferrari Eugenio
	Fieschi Cesare
	Garello Luciano
	Loeb Carlo
Revisore	Ruggieri Ivo
Revisore	Battistin Leontino
Revisore	Caraceni Tommaso

DAL 1983 AL 1984

Presidente	Fazio Cornelio
Vice Presidente	Dalle Ore Giuseppe
Segretario-Tesoriere	Agnoli Alessandro
	Battistin Leontino
	Caraceni Tommaso
	Ferrari Eugenio
	Fieschi Cesare

Garello Luciano
Loeb Carlo
Ruggieri Ivo
Trabucchi Marco

DAL 1985 AL 1988

Presidente
Vice Presidente
Segretario-Tesoriere

Agnoli Alessandro
Dalle Ore Giuseppe
Battistin Leontino
Bergamasco Bmno
Campanella Giuseppe
Caraceni Tommaso
Fazio Cornelio
Ferrari Eugenio
Loeb Carlo
Scapagnini Umberto
Trabucchi Marco

DAL 1988 AL 1992

Presidente Onorario
Presidente
Vice Presidente
Segretario
Tesoriere

Fazio Cornelio
Agnoli Alessandro
Dalle Ore Giuseppe
Battistin Leontino
Ruggieri Stefano
Bergamasco Bruno
Campanella Giuseppe
Caraceni Tommaso
Corsini Giovainni
Ferrari Eugenio
Loeb Carlo
Muratorio Alberto
Nappi Giuseppe
Piccoli Federico
Scarlato Guglielmo
Spano Pierfranco

DAL 1992 AL 1997

Presidente Onorario
Past President
Presidente
Vice Presidente
Vice Presidente
Segretario-Tesoriere

Fazio Cornelio
Agnoli Alessandro
Battistin Leontino
Caraceni Tommaso
Dalle Ore Giuseppe
Ruggieri Stefano
Bergamasco Bruno
Campanella Giuseppe
Corsini Giovainni
Ferrari Eugenio
Frattola Ludovico

Manfredi Mario
Muratorio Alberto
Nappi Giuseppe
Piccoli Federico
Scarlato Guglielmo
Spano Pierfranco

DAL 1997 AL 1999

Presidente
Vice Presidente
President-Elect
Past President
Segretario-Tesoriere
Consiglieri:

Caraceni Tommaso
Muratorio Alberto
Bergamasco Bruno
Battistin Leontino
Ruggieri Stefano
Broggi Giovanni
Campanella Giuseppe
Corsini Giovanni
Di Chiara Gaetano
Ferrari Eugenio
Frattola Ludovico
Gallai Virgilio
Manfredi Mario
Nappi Giuseppe
Piccoli Federico
Quattrone Aldo
Scarlato Guglielmo
Spano Pierfranco
Revisori dei conti:
Bracco Fulvio
Lamberti Paolo
Stocchi Fabrizio
Thorel Vittorio (esperto estemo)

DAL 1999 AL 2001

Presidente
Vice-Presidente
President-Elect
Past-President
Segretario-Tesoriere
Consiglieri:

Bergamasco Bruno
Corsini Giovanni U.
Manfredi Mario
Caraceni Tommaso
Ruggieri Stefano
Bonuccelli Ubaldo
Bracco Fulvio
Broggi Giovanni
Campanella Giuseppe
Di Chiara Gaetano
Frattola Lodovico
Gallai Virgilio
Lamberti Paolo
Nappi Giuseppe
Piccoli Federico
Scarlato Guglielmo

Revisori dei conti: Spano Pierfranco
Zappia Mario
Barone Paolo
Berardelli Alfredo
Stocchi Fabrizio

DAL 2001 AL 2003

Presidente Manfredi Mario
Vice-Presidente Corsini Giovanni U.
President-Elect Nappi Giuseppe
Past President Bergamasco Bruno
Segretario-Tesoriere Ruggieri Stefano
Consiglieri: Barone Paolo
Bonuccelli Ubaldo
Bracco Fulvio
Broggi Giovanni
Di Chiara Gaetano
Gallai Virgilio
Lamberti Paolo
Morgante Letterio
Spano Pierfranco
Zappia Mario
Revisori dei conti: Berardelli Alfredo
Stocchi Fabrizio

DAL 2003 AL 2005

Presidente Nappi Giuseppe
Vice-Presidente Corsini Giovanni U.
President-Elect Ruggieri Stefano
Past President Manfredi Mario
Consiglieri: Barone Paolo
Bonuccelli Ubaldo
Bracco Fulvio
Broggi Giovanni
Di Chiara Gaetano
Lamberti Paolo
Lopiano Leonardo
Morgante Letterio
Spano Pierfranco
Stocchi Fabrizio
Zappia Mario
Revisori dei conti: Meco Giuseppe
Onofri Marco
Thorel Vittorio

DAL 2005 AL 2007

Presidente Ruggieri Stefano
Vice-Presidente Ubaldo Bonuccelli

Vice-Presidente	Fulvio Bracco
Segretario-Tesoriere	Leonardo Lopiano
President-Elect	Corsini Giovanni U.
Past President	Nappi Giuseppe
Consiglieri:	Barone Paolo
	Berardelli Alfredo
	Di Chiara Gaetano
	Fornai Francesco
	Lamberti Paolo
	Marconi Roberto
	Martignoni Emilia
	Meco Giuseppe
	Morgante Letterio
	Onofri Marco
	Stanzione Paolo
	Stocchi Fabrizio
Revisori dei conti:	Pacchetti Claudio
	Tinazzi Michele
	Thorel Vittorio

DAL 2007 AL 2009

Presidente	Corsini Giovanni U.
Vice-Presidente	Lamberti Paolo
Vice-Presidente	Morgante Letterio
Segretario-Tesoriere	Leonardo Lopiano
President-Elect	Bonuccelli Ubaldo
Past President	Ruggieri Stefano
Consiglieri:	Abbruzzese Giovanni
	Barone Paolo
	Berardelli Alfredo
	Del Dotto Paolo
	Di Chiara Gaetano
	Fornai Francesco
	Girotti Floriano
	Marconi Roberto
	Meco Giuseppe
	Pacchetti Claudio
	Priori Alberto
Revisori dei conti:	Giaccaglioni Elvio
	Modugno Nicola
	Thorel Vittorio (esperto esterno)

I RIUNIONE 1974 - L'Aquila

Stato attuale delle conoscenze sulle malattie extrapiramidali (eccettuato il morbo di Parkinson)

Lettura: A. Carlsson – Goteborg

II RIUNIONE 1975 - Verona

Stato attuale delle esperienze sul morbo di Parkinson

Lecture:

G. Cotzias - New York

U.K. Rinne - Turku

A. Pavlov - Atene

K. Kriakos - Valos

III RIUNIONE 1976 - Bari

Aspetti clinici e sperimentali delle sindromi extrapiramidali

Lecture:

O. Hornykiewicz - Vienna

J. Glowinski – Parigi

IV RIUNIONE 1977 - Cagliari

Gli agonisti recettoriali dopaminergici nella Chorea degenerativa e nel morbo di Parkinson

Lettura:

M. Sandler - Londra

V RIUNIONE 1978 - Brescia

Problemi terapeutici e nuove terapie nelle sindromi extrapiramidali

Lettura:

G. Stern - Londra

VI RIUNIONE 1979 - Napoli

Sindromi extrapiramidali e sindromi di confine: eredoatassie e demenze

Lettura:

A. Barbeau - Montreal

VII RIUNIONE 1980 - Milano

Distonie e discinesia. Dieci anni di terapia con L-Dopa + inibitori

Lettura: J. Constantinidis - Ginevra

VIII RIUNIONI 1981 - Roma

Morbo di Parkinson e compromissione delle attività nervose superiori

Lettura:

U.K. Rinne - Turku

IX RIUNIONE 1982 - Taormina

I sistemi dopaminergici: motilità, affettività, corticalità

Lettura: C. Gay - Parigi

X RIUNIONE 1983 – Pavia (decennale)

Disordini autonomici e correlati neuroendocrini delle malattie extrapiramidali

Lettura:

L.F. Agnati - Modena

XI RIUNIONE 1984 - Bari

Semeiologia e terapia delle malattie extrapiramidali: nuove frontiere

Lettura:

J.C. Baron - Parigi

XII RIUNIONI 1985 - Parma

Morbo di Parkinson: Le nuove terapie

Lettura:

O. Hornykiewicz – Vienna

XIII RIUNIONE 1986 – Perugia

Invecchiamento cerebrale normale e patologico: Sindromi extrapiramidali e demenze

Lettura:

Chantal De Seze (Association France Parkinson)

XIV RIUNIONE 1987 – Alba

Morbo di Parkinson e demenze. Metodologie diagnostiche

Lecture:

G. Zurcher - Basilea

H.H. Keller - Basilea

H. Bruderer - Basilea

J. Borgulya - Basilea

M. Da Prada - Basilea

XV RIUNIONE 1988 - Pisa

Morbo di Parkinson: neuromodulatori, fattori trofici, trapianti cellulari

Lecture:

G. Dalle Ore - Verona

J.R. Perez-Polo - Galveston

A. Lathinen - Turku

XVI RIUNIONE 1989 – Palermo

Neurobiologia delle malattie extrapiramidali: dalle nozioni di base alla clinica

Lettura:

M.B. Carpenter - Bethesda

XVII RIUNIONE 1990 – Padova

Aspetti degenerativi e rigenerativi nelle malattie extrapiramidali e possibili correlati terapeutici

Lecture:

A. Lajtha - New York

J. Tetrad - San Jose

XVIII RIUNIONE 1991 – Taormina

Biologia molecolare e clinica delle malattie extrapiramidali

Lecture:

C.H. Lüking - Freiburg

T.N. Chase - Bethesda

XIX RIUNIONE 1992 – Roma

Neuroprotezione e fattori trofici delle malattie extrapiramidali

Lecture:

M. Sandier - Londra

P.D. Thompson – Londra

XX RIUNIONE 1993 – Varese (ventennale)

Patologia extrapiramidale degenerativa e iatrogena

Lecture:

P.J. Delwaide - Liegi

E. Melamed - Tel Aviv

XXI RIUNIONE 1994 – Palermo

Parkinsonismi in neurologia e psichiatria

Lettura:

F. Conti - Roma

XXII RIUNIONE 1995 – Trieste

L'approccio interdisciplinare alle patologie extrapiramidali

Lecture:

W. Poewe - Innsbruck

L. Premuda - Padova

S. Milohanic - Rijeka

S. Ruggieri – Roma

XXIII RIUNIONE 1996 – Viareggio

Sindromi extrapiramidali: Dalla biologia molecolare alla neurochirurgia

Lecture:

G. Di Chiara - Cagliari

G. Stern - Londra

A.L. Benabid - Grenoble

W. Oertel - Marburg

XXIV RIUNIONE 1997 – Perugia

Indicatori, storia naturale e terapie delle malattie extrapiramidali

Lecture:

D.B. Calne - Vancouver

C. Goetz - Chicago

P. Riederer - Wurzburg

XXV RIUNIONE 1998 - Copanello (CZ)

Eccitazione ed inibizione nel sistema extrapiramidale

Lecture:

E. Tolosa – Barcelona

R.G. Fariello – Philadelphia

XXVI RIUNIONE 1999 - Milano

Parkinsonismi e demenze: nuove realtà diagnostiche e terapeutiche

Lettura: M. Hallett – Bethesda

XXVII RIUNIONE 2000 - Cagliari

Gangli della base: comportamento e motricità

Lecture:

J.W. Langston - Sunnyvale

M. Karpuj – San Francisco

I.G. McKeith - Newcastle

XXVIII RIUNIONE 2001 - Alba

Modelli sperimentali e correlazioni cliniche nelle malattie extrapiramidali e nelle demenze

Lecture:

N. Bresolin – Milano
D.J. Brooks – London
A.J. Lees – London
D. Schiffer – Torino

XXIX RIUNIONE 2002 - Lecce

Parkinson Parkinsonismi Demenze: dalla biotecnologia alla clinica

XXX RIUNIONE 2003 - Pescara

Parkinson Parkinsonismi Demenze: progressi diagnostici e terapeutici

XXXI RIUNIONE 2004 - Abano Terme (PD)

Comorbilità nel Parkinson nei parkinsonismi e nelle demenze

Lecture:

M.D. DeLong – Atlanta
W. Olanow – New York
K. Jellinger – Vienna

XXXII RIUNIONE 2005 - Palermo

Disturbi cognitivi e comportamentali nelle malattie neurodegenerative

XXXIII RIUNIONE 2006 - Stresa

Malattia di Parkinson: 35 anni di terapia dopaminergica

Lecture:

D.A. Di Monte – Sunnyvale
P.F. Spano – Brescia

XXXIV RIUNIONE 2007 - Roma

Malattia di Parkinson, sindromi extrapiramidali, demenze

Lecture:

T.N. Chase – Washington
P. Piccini – Londra

Basi molecolari della neurogenesi delle cellule dopaminergiche

Antonio Simeone

*CEINGE Biotechnologie Avanzate, via Comunale Margherita 482, 80145 Naples, Italy and
SEMM European School of Molecular Medicine - Naples site, Italy;*

*Institute of Genetics and Biophysics "A. Buzzati-Traverso", CNR, Via P. Castellino 111,
80131 Naples, Italy.*

I neuroni Dopaminergici (DA) del mesencefalo e diencefalo rappresentano una specializzata popolazione di neuroni che va a costituire l'area tegmentale ventrale (VTA), la substantia nigra (SN) ed il campo retrorubrale (RRF). Questi neuroni svolgono un ruolo cruciale nel controllo motorio e nel comportamento. La degenerazione di quelli della SN genera i caratteristici sintomi della malattia di Parkinson (PD) mentre il cattivo funzionamento di quelli della VTA è coinvolto in disordini psichiatrici (schizofrenia) ed affettivi. Tutto ciò evidenzia la rilevanza e gli sforzi prodotti per capire le basi molecolari della loro neurogenesi nonché per decifrare i fattori ed i pathways che sono alterati nella loro degenerazione.

I geni Otx controllano l'informazione posizionale dei progenitori nel mesencefalo ventrale (MV) mediante antagonismo dei segnali induttori Sonic hedgehog (Shh) e Fibroblast growth factor 8 (Fgf8).

L'induzione dopaminergica nel MV dipende da due molecole segnale ed avviene nel topo tra il giorno 8 e 10 di gestazione. Queste due molecole sono l' Fgf8 e Shh e conferiscono informazione posizionale alle popolazioni di progenitori neuronali dell'MV che daranno origine ai neuroni DA, a quelli del nucleo rosso (RN) ed a quelli dell'oculomotore (OM). In passato abbiamo scoperto che i geni Otx (Otx1 e Otx2) svolgono un ruolo di grosso rilievo in questo processo in quanto controllano il posizionamento e l'intensità di questi due segnali antagonizzandone l'espressione. Questo processo è di grosso rilievo in quanto un eccesso di segnale induttore oppure una sua riduzione determina una alterata informazione posizionale dei progenitori neurali e di conseguenza un loro alterato differenziamento. In particolare in un modello murino che esprime livelli ridotti di Otx1 e Otx2, l'espressione di Shh e Fgf8 è espansa e come conseguenza l'identità dei progenitori mesDA e RN è alterata. Infatti in questo modello murino il dominio dopaminergico è espanso a scapito di quello dei progenitori RN che sono fortemente ridotti. Quindi il primo ruolo dei geni Otx è di assicurare la corretta informazione posizionale alle diverse popolazioni neuronali del MV mediante un antagonistico controllo dell'espressione di Shh e Fgf8.

Otx2 assicura il differenziamento dei progenitori del MV sopprimendo quello metencefalico ventrale.

L'evento induttivo determina l'attivazione nelle differenti popolazioni di progenitori del MV di una serie di fattori trascrizionali che iniziano il processo di diffe-

renziamento. In particolare i primi determinanti dei progenitori DA sono Lmx1a e Msx1, mentre i progenitori RN esprimono il fattore Nkx6.1. Un simile processo avviene nel metencefalo ventrale dove si generano i neuroni serotoninergici (Ser). La differenza maggiore con il MV è che in questa regione non è espresso Otx2 e nella posizione relativa occupata da Nkx6.1, viene attivato il gene Nkx2.2 che è richiesto per il differenziamento Ser. Per capire il ruolo di Otx2 nel mantenimento dell'identità molecolare dei diversi domini di precursori del MV, abbiamo studiato un modello murino che perde Otx2 nel MV senza alterarne l'identità regionale. In questo mutante l'espressione di Nkx6.1 è persa ed al suo posto è attivato Nkx2.2. Come conseguenza di ciò i progenitori dell'RN e molti di quelli DA generano neuroni Ser. Questo indica che Otx2 è cruciale nel mantenimento dell'identità dei progenitori del MV e, probabilmente, che Otx2 è il fattore di competenza per la generazione dei neuroni RN e DA. Questa conclusione è ulteriormente avvalorata dal fatto che se in un ulteriore modello murino Otx2 è ectopicamente espresso nel metencefalo ventrale, i progenitori Ser generano neuroni DA.

Otx2 è un determinante cruciale del differenziamento dei neuroni DA nel MV.

I dati finora riportati non rispondono alla domanda se Otx2 è un fattore intrinseco direttamente coinvolto nel differenziamento DA. Al momento, il modello accettato indica che la molecola segnale Shh induce l'attivazione del fattore trascrizionale Lmx1a, che, a sua volta, attiva un secondo fattore trascrizionale, Msx1; Lmx1a e Msx1 sono poi richiesti per l'attivazione del gene proneurale Neurogenina2 (Ngn2) che determina la transizione dei progenitori DA in precursori post-mitotici positivi per l'espressione di Nurr1. Abbiamo analizzato questa cascata genica nei mutanti che inattivano Otx2. I nostri dati indicano che in assenza di Otx2, i geni Lmx1a, Msx1 e Ngn2 non vengono attivati nei progenitori DA. Questi ultimi così non riescono a portare a termine la transizione post-mitotica in precursori DA positivi per l'espressione di Nurr1. Questo risultato indica che Otx2 è richiesto intrinsecamente per attivare la cascata genica che controlla il differenziamento dei neuroni DA. In questo processo il ruolo di Otx2 potrebbe essere quello di controllare direttamente l'attivazione di Lmx1a o di conferire ai progenitori DA la competenza cellulare a rispondere al segnale induttivo di Shh mediante l'attivazione di Lmx1a e Msx1.

Otx2 è richiesto per il controllo della proliferazione dei progenitori DA nel MV.

Il controllo della neurogenesi DA è determinato non solo dal controllo del differenziamento ma anche da quello della proliferazione che controlla il numero del pool di progenitori e conseguentemente il numero finale di neuroni DA. Abbiamo studiato la proliferazione dei progenitori DA in mutanti che over-esprimono oppure perdono Otx2. L'analisi dettagliata ha evidenziato che, comparati ai topi di controllo, quelli che over-esprimono Otx2 generano un maggior numero di neuroni dopaminergici. In particolare i mutanti over-esprimenti una sola copia dell'allele mutante producono fino al 50% in più neuroni DA e quelli over-esprimenti due copie fino a quasi il triplo del numero normale dei neuroni DA. Di rilievo è il fatto che questo incremento è particolarmente evidente nel mesencefalo posteriore, moderato in quello in-

termedio e minimo in quello anteriore. Per capire se l'effetto dell'over-espressione di Otx2 fosse specifico per i progenitori DA, abbiamo analizzato il loro dominio e quello dei progenitori adiacenti dai quali differenziano i neuroni del nucleo rosso (RN) e dell'oculomotore (OM). Per fare questo abbiamo utilizzato anticorpi diretti contro Lmx1b, Foxa2 e Shh per il dominio DA; Nkx6.1, Islet1 (Isl1) e Pou4f1 rispettivamente per i progenitori (Nkx6.1) ed i neuroni maturi dell'OM (Isl1) e RN (Pou4f1). Il risultato ha indicato che l'over-espressione di Otx2 determina una selettiva espansione nel numero dei progenitori DA, mentre non mostra alcun effetto sul dominio dei progenitori dei neuroni dell'RN e OM. Abbiamo quindi cercato di comprendere a quale alterazione fosse dovuta la selettiva espansione dei progenitori DA. A questo scopo abbiamo analizzato se l'aumento dei progenitori fosse dovuto ad un effetto precoce sulla loro proliferazione e/o sulla loro transizione post-mitotica. Abbiamo perciò determinato il Labeling index (LI) e la Quotient fraction (Qf) dei progenitori mesencefalici (mSDA) e di quelli adiacenti (Nkx6.1⁺). Questo studio ha rivelato un aumento del LI e una riduzione della Qf dei progenitori DA indicando che l'aumento dei neuroni maturi DA è una conseguenza dell'aumento specifico dell'attività proliferativa dei loro progenitori. Questi dati sono stati poi sostanzati da una simile analisi svolta nei mutanti che perdono Otx2 nel MV. I risultati hanno indicato che in assenza di Otx2, il numero di neuroni DA maturi è ridotto dell'80% e che i loro progenitori mostrano una drammatica riduzione del LI e un eclatante aumento della Qf. Infatti molti progenitori DA, pur mantenendo l'espressione di specifici marcatori (e.g. Sox2) diventano silenti per Ki67, un gene attivo in tutte le cellule mitoticamente attive. Un ulteriore punto di rilievo è che anche in questo caso, sebbene Otx2 è inattivato anche nei domini dei progenitori adiacenti a quelli DA, la sua assenza non determina in questi domini significative alterazioni del LI e della Qf. Infine, abbiamo studiato mediante quale meccanismo Otx2 potesse influenzare la proliferazione e la transizione post-mitotica. Abbiamo scoperto che quando Otx2 è over-espresso, anche l'espressione del gene Wnt1 è aumentata mentre nei mutanti in cui Otx2 è inattivato, l'espressione di Wnt1 è repressa. Sulla base di questo dato abbiamo analizzato se il Wnt pathway, che gioca un ruolo cruciale nella proliferazione, fosse alterato. Abbiamo perciò analizzato l'espressione della Ciclina D1, che è un target diretto e finale del Wnt pathway, e quella di p27^{kip1} che è selettivamente espressa in cellule quiescenti. I nostri risultati hanno indicato che l'espressione della Ciclina D1 è persa nei progenitori DA che inattivano Otx2 ed è aumentata in quelli che over-esprimono Otx2, mentre p27^{kip1} ha un comportamento opposto. Ricapitolando, questo studio ha indicato che: i) Otx2 è richiesto specificamente per modulare la proliferazione dei progenitori DA; ii) il controllo esercitato da Otx2 è dipendente dal suo dosaggio e si manifesta mediante un gradato effetto lungo l'asse antero-posteriore del MV; e iii) Otx2 potrebbe modulare la proliferazione dei progenitori DA mantenendo attivo il Wnt pathway, mediante il controllo dell'espressione di Wnt1.

Otx2 potrebbe determinare nell'adulto una differente vulnerabilità alla neurodegenerazione.

L'analisi dell'espressione di Otx2 nei topi adulti ha indicato che Otx2 è al momento l'unico fattore trascrizionale (con un ruolo provato nel differenziamento DA) espresso selettivamente nei neuroni DA della VTA, che sono più resistenti alla neu-

rodegenerazione, ed escluso da quelli della SNpc e SNpr che sono invece i più sensibili. Abbiamo iniziato a studiare recentemente se ciò potesse essere correlato alla differente vulnerabilità alla neurodegenerazione. A questo proposito abbiamo analizzato se i topi che esprimono Otx2 anche nella SN mostrano un'alterata vulnerabilità alla neurodegenerazione indotta da MPTP. I dati finora collezionati indicano che mentre la over-espressione di Otx2 nella VTA induce un modesto aumento della resistenza di questi neuroni, l'espressione ectopica di Otx2 nella SN induce un forte aumento della loro vulnerabilità alla neurodegenerazione, suggerendo che Otx2 potrebbe rappresentare un fattore coinvolto (direttamente o indirettamente) nel meccanismo che modula la sensibilità alla neurodegenerazione.

Letteratura pertinente

- Andersson, E., Tryggvason, U., Deng, Q., Friling, S., Alekseenko, Z., Robert, B., Perlmann, T. and Ericson, J. (2006). Identification of intrinsic determinants of midbrain dopamine neurons. *Cell* **124**, 393-405.
- Kele, J., Simplicio, N., Ferri, A. L., Mira, H., Guillemot, F., Arenas, E. and Ang, S. L. (2006). Neurogenin 2 is required for the development of ventral midbrain dopaminergic neurons. *Development* **133**, 495-505.
- Omodei, D., Acampora, D., Mancuso, P., Di Giovannantonio, L. G., Wurst, W. and Antonio Simeone. (2008). Anterior-Posterior graded response to Otx2 controls proliferation and differentiation of Dopaminergic progenitors in the ventral mesencephalon. *Development* **135**, 3459-3470.
- Prakash, N., Brodski, C., Naserke, T., Puelles, E., Gogoi, R., Hall, A., Panhuyesen, M., Echevarria, D., Sussel, L., Weisenhorn, D. M., Martinez, S., Arenas, E., Simeone, A. and Wurst, W. (2006). A Wnt1-regulated genetic network controls the identity and fate of midbrain-dopaminergic progenitors in vivo. *Development* **133**, 89-98.
- Puelles, E., Acampora, D., Lacroix, E., Signore, M., Annino, A., Tuorto, F., Filosa, S., Corte, G., Wurst, W., Ang, S. L. and Simeone, A. (2003). Otx dose-dependent integrated control of antero-posterior and dorso-ventral patterning of midbrain. *Nat Neurosci* **6**, 453-460.
- Puelles, E., Annino, A., Tuorto, F., Usiello, A., Acampora, D., Czerny, T., Brodski, C., Ang, S. L., Wurst, W. and Simeone, A. (2004). Otx2 regulates the extent, identity and fate of neuronal progenitor domains in the ventral midbrain. *Development* **131**, 2037-2048.
- Simeone, A. (2005). Genetic control of dopaminergic neuron differentiation. *Trends Neurosci.* **28**, 62-65; discussion 65-66.
- Simeone, A., Puelles, E. and Acampora, D. (2002). The Otx family. *Curr Opin Genet Dev* **12**, 409-415.
- Smidt, M. P. and Burbach, J. P. (2007). How to make a mesodiencephalic dopaminergic neuron. *Nat Rev Neurosci.* **8**, 21-32.
- Tripathi, P. P., Di Giovannantonio, L. G., Viegi, A., Wurst, W., Simeone, A. and Bozzi, Y. (2008). Serotonin hyper-innervation abolishes seizure susceptibility in Otx2 conditional mutant mice. *J Neurosci.* **28**, 9271-9276.

Genetica del tremore essenziale

Paola Mandich

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica – Sezione di Genetica Medica, Università di Genova

Il tremore essenziale (TE) è il più comune disturbo del movimento nell'adulto con una prevalenza che varia dallo 0,5 al 5,6% nella popolazione al di sopra dei 40 anni e arriva al 15% nei soggetti di età superiore ai 65 anni. Al contrario della malattia di Parkinson, da un punto di vista clinico, il TE si caratterizza principalmente per la comparsa di tremore intenzionale (che si slatentizza o peggiora durante il movimento volontario). È tuttavia possibile anche la presenza di tremore a riposo. La distribuzione del tremore è perlopiù a carico degli arti superiori e del capo o della voce. Il TE presenta un andamento cronico progressivo con uno spettro clinico variegato, peggiorando con gli anni e nelle condizioni di stress psicofisico. In aggiunta al tremore i pazienti possono presentare altri segni e sintomi neurologici suggerendo che il TE non debba essere considerato un disturbo monosintomatico risultando, talora, altamente disabilitante. Infatti il tremore essenziale non determina una diminuzione dell'aspettativa di vita ma incide sulla qualità di vita e interferisce significativamente nello svolgimento delle attività quotidiane in molti pazienti. La definizione e la classificazione del TE sono ancora largamente basate sulla sintomatologia ma nessuna delle caratteristiche cliniche è altamente sensibile e specifica per questa condizione. Sebbene la malattia di Parkinson e il TE costituiscano due entità cliniche distinte è frequente una parziale sovrapposizione sintomatologica. Inoltre è talora possibile, nell'ambito della stessa famiglia, la presenza di individui con TE e di individui con malattia di Parkinson. Pertanto una diagnosi accurata del tipo di tremore è di fondamentale importanza per i pazienti e per i clinici per la formulazione della prognosi e per il tipo di trattamento farmacologico. Il trattamento farmacologico include farmaci beta-bloccanti (propranololo) e anticonvulsivanti (primidone, gabapentin). Il meccanismo di azione di questi farmaci sul TE è sconosciuto e la risposta farmacologica è nella maggior parte dei pazienti insoddisfacente e con significativi effetti collaterali. Molti pazienti riferiscono un temporaneo miglioramento della sintomatologia indotto da etanolo con il rischio che ciò induca all'abuso di questa sostanza. Un approccio terapeutico alternativo è costituito dal trattamento locale con tossina botulinica e dalla chirurgia stereotassica che vanno però riservati a casi significativamente invalidanti e refrattari alle terapie mediche. L'eziopatogenesi del TE è ancora ignota e ciò contribuisce all'assenza di sviluppo di farmaci efficaci per questa condizione. Molto recentemente è stato proposto un modello murino privato del gene per il recettore alfa-1 dell'acido gamma-amino-butyrico (GABA) che potrebbe fornire preziose informazioni sulla malattia umana. Nella maggioranza dei pazienti con TE viene riportata una storia familiare positiva. È generalmente accettato il fatto che la malattia sia trasmessa con modalità autosomica dominante in almeno il 50% dei casi e la penetranza, età-dipendente, è considerata elevata. Inoltre la malattia presenta anticipazione in molte

famiglie con una percentuale di casi pediatrici maggiore di quanto precedentemente segnalato. Nonostante il TE sia conosciuto come malattia familiare da ormai più di un secolo, le indagini genetiche non hanno permesso finora l'identificazione di un gene responsabile della patologia. Due gruppi di ricerca hanno dimostrato, in famiglie di origine etnica diversa (islandese e americana), l'associazione di TE con marcatori delle regioni cromosomiche 3q13.1 (ETM1) (1) e 2p22-25 (ETM2) (2). Recentemente Shatunov e coll. hanno identificato una regione (6p23) che è risultata associata a TE in due famiglie nordamericane di origine caucasica (3). Tale risultato non ha ottenuto conferma in altre casistiche. Nella popolazione italiana gli studi di linkage ad oggi effettuati non hanno confermato l'associazione per nessuno dei loci sopra riportati dimostrando l'eterogeneità genetica del TE e suggerendo che almeno un quarto locus sia responsabile della patologia. La mappa fisica di ETM2 e la sistematica ricerca di mutazioni in geni contenuti nella regione hanno rivelato una variante nel gene HS1-BP3 in due famiglie non correlate tra loro (4). Una successiva analisi in un diverso campione di 222 pazienti con TE ha però escluso che questa variante sia correlata alla patogenesi della malattia. Più recentemente Lucotte e coll. hanno riportato un'associazione positiva tra la suscettibilità al TE e l'età di esordio e un polimorfismo funzionale nel recettore D3 per la dopamina (Ser9Gly DRD3) localizzato nel locus ETM1. Tale dato, ottenuto in uno studio caso-controllo, condotto su una popolazione francese è stato successivamente confermato su un campione di pazienti di origine americana (5). Il recettore D3 potrebbe essere coinvolto nella regolazione della locomozione in quanto espresso a livello cerebellare come dimostrato nelle cellule del Purkinje del ratto. Lo stesso gruppo ha inoltre dimostrato come la variante analizzata di DRD3 aumenti l'affinità per la dopamina e la risposta di c-AMP dopamino-mediata. Tale riscontro è stato considerato estremamente interessante anche per le possibili ricadute terapeutiche per il TE. Il dato di associazione di DRD3 con l'insorgenza di TE non è tuttavia stato replicato in diversi studi su popolazioni sia caucasiche sia asiatiche (6). Nella popolazione italiana l'analisi di associazione del polimorfismo Ser9Gly del recettore D3 della dopamina non ha evidenziato un'associazione significativa con il TE. Inoltre non sono emerse differenze significative relativamente ai parametri clinici (età di esordio, gravità clinica del tremore ecc) nei differenti genotipi esaminati. Uno studio di tipo caso-controllo condotto in soggetti affetti rispetto a controlli sani appaiati per età e sesso provenienti dalla medesima area geografica, non ha evidenziato differenze significative tra i diversi genotipi (7). Un recente lavoro di Blair e coll., effettuato mediante un approccio complesso costituito da analisi di linkage, studio di associazione e test di trasmissione di disequilibrio su un gruppo di 433 pazienti, ha definitivamente escluso un ruolo per DRD3 nella patogenesi del TE (8). La presenza di fattori eziopatogenetici comuni tra TE e la malattia di Parkinson è stata ampiamente dibattuta. Tan e coll. hanno descritto un'associazione tra TE e polimorfismi genetici responsabili della malattia di Parkinson, successivamente esclusa nella popolazione italiana (9; Pigullo S. et al. *Mov. Disord.* 2003, 18:823-6). Recentemente Deng e coll. hanno escluso le mutazioni del gene dardarina più frequentemente coinvolte nella patogenesi della malattia di Parkinson (LRRK2 I2012T, G2019S e I2020T) in una casistica di 272 pazienti con TE (10). Nessuno dei pazienti presentava mutazioni patologiche ovvero polimorfismi all'interno delle sequenze esaminate. Il dato riportato da Deng e coll. è stato confermato anche nei pazienti di origine italiana. L'assenza di tali mutazioni non esclude tuttavia la possibilità di individuare altre

varianti ovvero neomutazioni nell'ambito di altre sequenze, codificanti e non, del gene LRRK2. Il fallimento di studi successivi nel replicare i dati di associazione ottenuti da un gruppo è deludente e può derivare da diversi fattori. Gli studi di associazione genetica sono infatti influenzati da diverse variabili con effetti confondenti. Nella maggior parte degli studi il campione analizzato è relativamente di piccole dimensioni, la popolazione dei pazienti include sia casi familiari sia casi sporadici, i criteri diagnostici clinici applicati sono variabili. La possibilità di diagnosi di TE scorretta, poiché il tremore può essere un sintomo di esordio di altre patologie neurodegenerative, è un altro fattore che può rendere complessa la classificazione dei pazienti. Inoltre esiste una significativa eterogeneità sia clinica sia genetica tra i pazienti con TE e la penetranza incompleta della malattia, ovvero l'assenza di malattia in soggetti portatori obbligati del difetto genetico che segrega con il TE nella famiglia, è un importante fattore confondente nell'analisi di linkage. Per superare questi problemi è necessario utilizzare approcci multipli nell'identificazione dei geni di suscettibilità al TE. La dissezione del quadro clinico e l'analisi accurata di sottotipi su base sia clinica sia neurofisiologica è preliminare a qualsiasi studio genetico. Solo un reclutamento di questo tipo potrà consentire la ricerca di geni-malattia secondo gli approcci comunemente utilizzati negli studi di genetica classica (analisi di linkage, analisi di geni candidati, studi di associazione caso-controllo) in sottogruppi di pazienti omogenei e distinti tra loro. Nelle famiglie con TE con chiara trasmissione mendeliana autosomica dominante la strategia che include l'analisi di linkage per l'identificazione di loci associati e la successiva analisi dei geni candidati all'interno delle regioni identificate rimane l'approccio più efficace. Tuttavia è fondamentale il follow up a lungo termine dei pazienti e la rivalutazione clinica dei soggetti a rischio della famiglia non ancora affetti. L'aggiornamento dell'informazione clinica può infatti consentire il raggiungimento di valori di significatività di associazione in famiglie precedentemente non analizzabili per la presenza di molti soggetti giovani non informativi nei quali è impossibile attribuire l'assenza di malattia all'età, alla non penetranza oppure al fatto di non avere ereditato la mutazione predisponente. Un altro aspetto critico della ricerca eziopatogenetica sul TE è la caratterizzazione di altre manifestazioni neurologiche che possono accompagnare il tremore. Queste comprendono disturbi extrapiramidali, distonia, emicrania e ipoacusia; si riscontrano variamente associate al tremore e in alcune famiglie cosegregano con il tremore stesso. Anche in questo caso una accurata valutazione clinica dei pazienti e dei loro famigliari è fondamentale per eventualmente suddividere i pazienti in base alle manifestazioni associate che possono suggerire, in un determinato sottogruppo di pazienti, l'analisi di specifici geni candidati.

- 1) Gulcher JR, Jonsson P, Kong A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nature Genetics* 1997; 17: 84–87.
- 2) Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22–p25. *Movement Disorders* 1997; 12: 859–864.
- 3) Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J, et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain* 2006; 129: 2318–2331.
- 4) Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J, Jankovic J, Tan EK, Rooney JP. A variant in the HS1-BP3 gene is associated
- 5) Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proceedings. National Academy of Sciences. United States of America* 2006; 103: 10753–10758.
- 6) Tan EK, Prakash KM, Fook-Chong S, et al. DRD3 variant and risk of essential tremor. *Neurology* 2007; 68: 790–791.
- 7) Vitale C, Gulli R, Ciotti P, et al. DRD3 Ser9Gly Variant is not associated with essential tremor in a series of Italian patients. *European Journal of Neurology* (in press).
- 8) Blair MA, Ma S, Phibbs F, et al. Reappraisal of the role of the DRD3 gene in essential tremor. *Parkinsonism Related Disorders* 2008; 14:471-475.
- 9) Tan EK, Matsuura T, Nagamitsu S, Khajavi M, Jankovic J, Ashizawa T. Polymorphism of NACP-Rep1 in Parkinson's disease: an etiologic link with essential tremor? *Neurology* 2000; 54: 1195–1198.
- 10) Deng H, Le W, Davidson AL, Xie W, Jankovic J. The LRRK2 I2012T, G2019S, and I2020T mutations in patients with essential tremor. *Neurosci Lett* 2006; 407: 97–100.

Nosografia e clinica dei tremori

P. Martinelli

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna, Bologna

Un tremore è un movimento involontario, oscillatorio, ritmico compiuto da un segmento corporeo rispetto ad un asse di equilibrio (1). Tale ipercinesia deve essere differenziata da movimenti che non presentino contemporaneamente una costanza di apparizione temporale, e una ripetitività di collocazione nello spazio (Es, fascicolazioni, mioclonie, positive o negative). La presente rassegna concerne i soli aspetti semeiologici e clinici. Il rilievo di un tremore, di per sé non definisce alcuna entità nosologica, l'inquadramento necessita di ulteriori elementi di tipo anamnestico, obiettivo, strumentale. I dati anamnestici rilevanti ai fini di un inquadramento sono rappresentati dalla modalità di insorgenza, tipo e distribuzione del tremore, dalla coesistenza di malattie sistemiche o specifiche neurologiche, dall'assunzione di farmaci o di altre sostanze. Il rilievo di alcuni segni neurologici può contribuire all'inquadramento di un tremore all'interno di uno specifico quadro nosologico. Gli schemi di classificazione clinica si basano sulla descrizione fenomenologica (1). Possono così venire considerati differenti tipi di tremore. Tremore di riposo: compare in un distretto corporeo non volontariamente attivato e nel quale sia stata eliminata la gravità. Tremore d'azione: compare come conseguenza di una contrazione muscolare volontaria, esso comprende, quindi, il tremore posturale, isometrico e cinetico. Il tremore posturale compare durante il mantenimento di un segmento corporeo in una postura, con l'applicazione di una forza contro la gravità. Il tremore cinetico si suddivide in tremore cinetico semplice, che compare durante l'esecuzione di un movimento non diretto al perseguimento di un movimento finalizzato al raggiungimento di un bersaglio, o, invece, diretto verso un bersaglio specifico: tremore d'azione. Qualora, poi, il tremore compaia elettivamente durante l'esecuzione di una specifica attività, esso viene definito come tremore azione-specifico. La distribuzione topografica dell'ipercinesia. Essa può localizzarsi in ogni segmento corporeo articolabile dal rimanente soma, e sulla base di tale distribuzione viene descritto (tremore delle dita, della mano, del piede, ecc.). Classificazione in base alla frequenza: si considerano tremori a bassa frequenza (fino a 3-4 Hz), a media frequenza (fino a 7-8 Hz) e tremori ad alta frequenza se l'ipercinesia supera gli 8 Hz. Indagini strumentali di differente natura possono essere applicate all'analisi di un tremore (2). Il **tremore fisiologico** è costituito dalla oscillazione che si verifica in ogni soggetto normale in ogni articolazione o muscolo libero di oscillare; non costituisce, ovviamente, un fenomeno patologico. La sua frequenza varia da gli 8 ai 12 Hz. Un'accentuazione della stimolazione beta-adrenergica, (es la fatica, farmaci beta-agonisti) e quindi della componente periferica, conduce alla comparsa di un tremore fisiologico accentuato. Viene definito come **Tremore Essenziale** tipico o classico un tremore bilaterale, simmetrico, anche se talora prevalente da un lato, che interessa gli arti superiori in sede distale, di tipo posturale e/o cinetico, di entità tale che sia chiaramente apprezzabile alla valutazione clinica e che sia persistente nel

tempo, la cui ampiezza può variare spontaneamente nel tempo anche del 50% (1). La localizzazione al capo, anche in assenza di tremore degli arti superiori, purchè si presenti con movimenti ritmici di affermazione o negazione, privi di caratteristiche distoniche, viene accettata quale forma tipica di TE. Altri distretti corporei, in aggiunta agli arti superiori, possono essere coinvolti dal tremore (es. arti inferiori, voce, lingua) realizzando combinazioni plurime (3). In alcuni casi di età avanzata al tipico tremore di tipo posturale può associarsi un tremore di riposo, ovviamente non accompagnato da altri segni della serie parkinsoniana (3). La presenza di segni e sintomi neurologici focali o generalizzati, centrali o periferici, compromette la diagnosi di TE. Il **tremore cerebellare** (probabilmente generato da disfunzioni del peduncolo cerebellare) comprende due sottogruppi: un tremore cinetico, di bassa frequenza (3-5 Hz) e di ampia escursione, che può comparire all'inizio od in prossimità del raggiungimento del bersaglio, ed in questa seconda circostanza viene denominato tremore intenzionale, e un tremore di postura (4). Il tremore cinetico, è dovuto a contrazioni muscolari, non normalmente sequenziate. Contrazioni ritmiche dei muscoli prossimali amplificano l'ampiezza della ipercinesia, impartendo, talora, oscillazioni perpendicolari alla direzione del movimento (tremore opposizionista). Il tremore posturale di bassa frequenza (2-4 Hz) è osservabile nei casi che presentino un tremore cinetico di grado severo. Il **tremore di Holmes** Tale denominazione che sostituisce le precedenti dizioni di "tremore del nucleo rosso" o "mesencefalico", viene applicata in base al rilievo dei seguenti elementi: presenza di un tremore di riposo, spesso accentuato dalla postura e particolarmente marcato durante il movimento (1). Il tremore, di frequenza intorno ai 4-5 Hz, non compare immediatamente dopo l'evento lesivo, ma a distanza di settimane, mesi od anche di 1-2 anni. La causa è di solito una lesione a livello del mesencefalo, vascolare, tumorale, infettiva. Ma tale quadro tremorigeno può anche comparire in lesioni talamiche (1) e cerebellari o delle loro connessioni. Si ritiene che a generare l'ipercinesia, sia l'interruzione di vie di connessione nigro-striatali, dentato-talamiche, dentato-olivari, e del circuito rubro-olivo-cerebello-rubrale (1)

La **sindrome del tremore del palato** si manifesta con contrazioni ritmiche (15-200/minuto) dei muscoli del palato molle e degli adiacenti distretti faringo-laringei. Essa viene suddivisa in due categorie: sintomatica ed essenziale (5). La forma sintomatica si caratterizza per la presenza di una antecedente lesione troncoencefalica o cerebellare con successiva ipertrofia dell'oliva, e per la diffusione dell'ipercinesia ad altri distretti troncoencefalici e scheletrici (5). Nella forma essenziale manca l'antecedente lesionale, l'ipertrofia olivare e il tremore, di regola, non diffonde ad altri distretti, tendendo a localizzarsi ai muscoli del palato molle.

Il **tremore ortostatico** Viene così definita un'entità nosologica caratterizzata dalla comparsa di una sensazione di instabilità che compare elettivamente durante il mantenimento della posizione eretta e che scompare durante la marcia; obiettivamente un fine tremore, talora più palpabile che visibile, si rileva ai muscoli della radice dell'arto inferiore. Diagnostica è la valutazione EMG col rilievo di un'attività a 14-16 Hz (6).

Il **tremore primario della scrittura** Si definisce in tal modo un tremore che compaia elettivamente durante l'esecuzione, e solamente durante tale specifica azione, in assenza di ogni altro disordine del movimento. Il tremore è prevalentemente di pronosupinazione, con frequenza di 5-6 Hz, alternante o sincro su agonisti ed anta-

gonisti. Incerti sono i rapporti tra tale affezione ed il TE da un lato, e la distonia focale dall'altro e la sua classificazione tra i tremori viene considerata temporanea.

Il tremore isolato della voce Il tremore isolato della voce viene definito in base alla assenza di ulteriori localizzazioni somatiche di tremore (1). Esso condivide con il tremore primario della scrittura l'incertezza della posizione nosologica, potendo essere rappresentata sia da una forma focale di un tremore essenziale o di una distonia (disfonia spasmodica) (1).

Tremore e distonia Differenti quadri clinici associano il tremore alla distonia. Si distinguono tremore diatonico, tremore associato alla distonia, tremore associato al gene della distonia

Il tremore in corso di neuronopatie Un tremore posturale con caratteristiche simili a quelle del TE può svilupparsi in corso di patologie dei motoneuroni spinali e ne può precedere, anche di anni, l'esordio, e tipicamente, caratterizza la amiotrofia bulbo-spinale cronica ad esordio tardivo (Malattia di Kennedy) (7).

Il tremore in corso di neuropatie periferiche Neuropatie acquisite o genetiche possono presentare un tremore simile al TE. Durante il corso di una malattia di Charcot-Marie-Tooth può comparire un tremore posturale; non in rapporto con il tipo di neuropatia (HMSN tipo I o II) talora trattabile con farmaci attivi nel TE, quali il propranololo. Un tremore posturale, raramente associato ad un tremore di riposo, può manifestarsi nel corso di neuropatie acquisite: diabete, uremia, neuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP), neuropatia in corso di paraproteinemia IgM, IgA, e IgG.

Il tremore psicogeno I criteri "positivi" indicati da Deuschl e coll. (8) per separare un tremore psicogeno da uno organico sono costituiti da: i) presenza del segno della coattivazione ii) assenza di tremore localizzato alle dita, iii) incremento dell'ampiezza del tremore ad un aumento di carico sul segmento coinvolto, iiiii) esordio acuto del tremore, iv) frequenti remissioni, v) distraibilità, come durante l'esecuzione di attività volontaria con l'arto controlaterale vi) incongruità semeiologica.

Il tremore da tumori corticali Tumori cerebrali sopratentoriali, extra-assiali, o, più raramente, intra-assiali che risparmiano i gangli della base, si accompagnano ad un tremore di riposo, posturale o cinetico.

Tremori da farmaci e da tossici Si considera farmaco-indotto un tremore qualora compaia in un ragionevole lasso di tempo dalla sua somministrazione (1). antidepressivi, particolarmente i triciclici, il litio, il valproato, le sostanze beta adrenergiche, amiodarone, citostatici, fenitoina. La definizione di tremore tossico viene riferita a situazioni cliniche che comportino, oltre al tremore, la presenza di segni di coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale (1). Le intossicazioni da numerosi metalli o sostanze chimiche (mercurio, piombo, manganese, ossido di carbonio, toluene, arsenico, bismuto, ad esempio) possono accompagnarsi ad un tremore. Nella fase di recupero dopo intossicazione da sali di bismuto, un tremore di postura e d'azione può far seguito ad un precedente mioclono (1)

L'asterixis è un mioclono negativo caratterizzato da improvvise perdite di tono con successiva ripresa. L'atonìa prolungata (> 200 ms) si traduce nel tipico tremore a battito d'ala ("flapping tremor"), atonie di minor durata, ravvicinate, possono mimare un tremore di alta frequenza, irregolare.

Il **mioclono ritmico** è un'entità sindromica caratterizzata da contrazioni muscolari brevi, irregolari, ritmiche, generatesi nel sistema nervoso centrale, a bassa frequenza (intorno ai 5Hz), coinvolgente limitati, specifici distretti.

Il **tremore corticale** Non costituisce una vera forma di tremore, ma piuttosto un mioclono ritmico pressoché indistinguibile da un tremore posturale ad alta frequenza, il cui corrispettivo strumentale è costituito da brevi mioclonie a 7-18 Hz. La diagnosi di queste entità, (mioclono ritmico, tremore corticale, asterixis) che non appartengono alla categoria dei tremori, essendo epifenomeni somatici di specifici avvenimenti a genesi corticale con i quali sono in stretto rapporto, richiede il supporto di adeguate tecniche elettrofisiologiche: registrazioni EMG ed EEG eventualmente contemporaneamente, valutazioni accelerometriche degli spostamenti segmentari, esecuzione di back-averaging, potenziali evocati. Il tremore di riposo Un tremore di riposo compare circa nei 2/3 dei pazienti con malattia di Parkinson (PD) come sintomo di debutto unilaterale della malattia e costituisce uno degli elementi semeiologici più caratteristici. È controverso se possa esistere un vero PD non accompagnato mai dalla comparsa di un tremore. Recenti dati ne suggeriscono una relativa indipendenza evolutiva rispetto agli altri sintomi cardinali del PD. (9) Il tremore di riposo della PD si manifesta alle estremità superiori in sede distale con una ritmica attivazione dei muscoli flessori-estensori, combinandosi con un movimento di flessione delle dita, e con un sovrapposto movimento rotazionale di prono-supinazione dell'avambraccio, realizzando, così, il ben noto movimento 'di contar pillole o monete'. Agli arti inferiori si localizza alla articolazione della caviglia ed alle dita del piede, particolarmente all'alluce. Il tremore di riposo parkinsoniano è tipicamente inibito dalla attivazione volontaria del gruppo muscolare interessato, mentre la concentrazione mentale e l'impegno emotivo tendono a farlo aumentare. Il tremore parkinsoniano debutta unilateralmente di preferenza all'arto superiore, per poi interessare l'arto inferiore omolaterale, estendendosi successivamente al soma controlaterale. Accanto al tipico tremore di riposo si può rilevare un tremore di postura con ampiezza nettamente ridotta ed una frequenza (5-8 Hz) superiore a quella del tremore di riposo (10).

Bibliografia

- 1) Deuschl G, Bain P, Brin M, and the ad Hoc Scientific Committee consensus statement of the Movement Disorders Society on tremor (1998) *Mov Disord* 13(suppl 3):2-23
- 2) Elbe RJ, Koller WC. (1990) Tremor. The physiology of normal tremor. Baltimore and London : The Johns Hopkins University Press; (cap 3):10-36.
- 3) Koller WC, Rubino FA (1985) Combined resting-postural tremors. *Arch Neurol* 42:683-684
- 4) Rondot P, Bathien N (1995) Cerebellar tremors: Physiological basis and treatment. In: Findley LJ, Koller WC, eds. *Handbook of Tremor disorders*. New York Basel Hong Kong: Marcel Dekker Inc:371-385.
- 5) Deuschl G, Mischke G, Schenck E, Schulte-Monting J, Lucking CH (1990) Symptomatic and essential rhythmic palatal myoclonus. *Brain* 113:1645-1672
- 6) Gabellini AS, Martinelli P, Gulli MR, Ambrosetto G, Ciucci G, Lugaresi E (1990) Orthostatic tremor: essential and symptomatic cases. *Acta Neurol Scand* 81:113-117
- 7) Martinelli P, Fabbri R, Gabellini AS, Govoni E, Lugaresi E (1985) X- linked bulbo-spinal neuronopathy of late onset. *Acta Neuro Scand* 71:498-503
- 8) Deuschl G, Koster B, Lucking CH, Scheidt C (1998) Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors. *Mov Disord* 13;2:294-30
- 9) Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. (2001) The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve* Jun;24(6):716-35
- 10) Raethjen J, Lindemann M, Schhmalljohann H, Wenzelburger R, Pfister G and Deuschl G. (2000) Multiple oscillators are causing Parkinsonian and Essential Tremors. *Mov Disord*;15:84-94.

L'approccio diagnostico – clinico finalizzato alla terapia del tremore

Roberto Eleopra

Dipartimento di Scienze Neurologiche, U.O.C. di Neurologia, Ospedale dell'Angelo di Mestre, Azienda ULSS12 Veneziana

Introduzione:

I tremori sono i più comuni movimenti involontari patologici. Si tratta di oscillazioni ritmiche di uno più segmenti corporei, causati dalla attivazione alternata di gruppi muscolari antagonisti tra loro. La classificazione più recente è quella di Deuschl (1998) che distingue:

- tremore a riposo
- tremore d'azione, a sua volta diviso in posturale e cinetico

Il *tremore a riposo* si attenua sino a scomparire durante un movimento volontario o il mantenimento di una postura, è ritmico, a bassa frequenza (in media 5-7 Hz), regolare, soprattutto ai settori distali degli arti. È tipico della malattia di Parkinson, in cui è spesso il sintomo d'esordio. Il tremore parkinsoniano viene diagnosticato in base alla associazione di sintomi e segni extrapiramidali associati. Tuttavia, recentemente l'impiego di tecniche di neuroimaging (SPECT o PET cerebrale) con traccianti dopaminergici pre-sinaptici possono contribuire alla diagnosi eziologia in fase precoce di malattia. Nei soggetti parkinsoniani affetti da tremore, questo può diminuire con il progredire della malattia. Si sviluppa in genere un certo grado di rigidità, mentre l'assenza di tremore rende dubbia la diagnosi di parkinsonismo. I pazienti affetti da tremore essenziale, che rappresenta l'alterazione più frequentemente confusa con il parkinsonismo, hanno un volto espressivo, un numero di movimenti normale, un tono muscolare normale, mentre non presentano le anomalie della marcia generalmente associate al parkinsonismo. Inoltre, il tremore essenziale è un tremore d'azione piuttosto che essere un tremore a riposo, quest'ultimo più comune nel parkinsonismo. Altre patologie che possono essere erroneamente diagnosticate come parkinsonismo sono il mixedema, l'idrocefalo normoteso, l'encefalopatia epatica e la depressione. La distinzione tra un lieve parkinsonismo incipiente e il normale invecchiamento (p. es., il rallentamento, la perdita dell'equilibrio, il rilievo di una certa rigidità, la difficoltà a camminare e una postura curva) può rappresentare un problema per l'effettuazione della diagnosi. Tuttavia, la bradicinesia e la rigidità del morbo di Parkinson insorgono in modo asimmetrico (cioè, viene interessato lievemente solo un lato) e il tremore da riposo e la vera rigidità extrapiramidale non sono caratteristiche dell'invecchiamento normale.

Il *tremore d'azione* compare durante un movimento volontario ed è tipico delle lesioni cerebellari (in questo caso ci sono altri segni cerebellari come adiadococinesia, dismetria, disartria, ecc.), mentre quello posturale ha frequenze in genere più elevate del tremore a riposo (da 5 a 20 Hz), può essere ai settori distali degli arti ma pure in quelli prossimali, capo e tronco.

Il *tremore fisiologico* è presente in tutti i soggetti a livello di ogni articolazione, ma per la sua piccola ampiezza è difficile da osservare ad occhio nudo. Può accentuarsi in ogni condizioni di iperattività adreno-ortosimpatica o in particolari condizioni psicologiche (stress, ecc.), disordini metabolici (per es.: astinenza alcolica, tireotossicosi) o per l'uso di farmaci (caffeina, altri inibitori della fosfodiesterasi, agonisti-adrenergici o corticosteroidi).

Il tremore essenziale (ereditario benigno) è un tremore a scosse fini o grossolane e interessa generalmente le mani, la testa e la voce; tale disturbo sembra essere autosomico dominante nel 50% dei casi; può essere anche unilaterale. Generalmente è minimo o assente a riposo, mentre è evidente o accentuato dalle azioni complesse e può essere rafforzato da ogni fattore che intensifica il tremore fisiologico. Esso tende ad aumentare con l'età e talvolta viene definito incorrettamente come tremore senile.

Il *tremore da disfunzione cerebellare* è un tremore intenzionale (tipico in genere in corso di malattie quali la sclerosi multipla, malattie cerebellari o esiti di encefalopatie traumatiche), che compare o si accentua durante l'esecuzione di movimenti volontari di avvicinamento a un oggetto.

Il *tremore attitudinale* si manifesta con movimenti rotatori della muscolatura prossimale ed è più evidente nel tentativo di mantenere una posizione fissa o di sollevare un peso; la titubanza è un grossolano tremore della testa e del corpo; è una forma di tremore attitudinale che compare quando il paziente è in ortostatismo, scompare quando il paziente è sdraiato. L'asterixis è un lento, grossolano movimento aritmico della mano, che si può evocare facendo estendere le braccia e dorsiflettere i polsi nei pazienti con malattie epatiche o altre encefalopatie metaboliche. Tale condizione è caratterizzata da episodici silenzi elettromiografici dei muscoli antigravitari, durante i tentativi di mantenimento di una postura fissa; il fenomeno è di tipo mioclonico e in realtà non è neurofisiologicamente considerato un vero tremore.

Il *tremore neuropatico* è raro e può essere la manifestazione di neuropatie periferiche secondarie dovute a porfiria, diabete, abuso alcolico, uremia, amiloidosi, terapia a base di vincristina o di polineuropatia ingravescente. Non ne è chiaro il meccanismo, ma il tremore può essere il risultato di una compromissione dello stimolo sensoriale al pool neuronale o può essere secondario a ipostenia muscolare o alterazione dei riflessi di stiramento. Il tremore neuropatico è resistente al propanololo o ad altra terapia.

Terapia:

a) Medica:

Il tremore è un sintomo presente in diverse malattie neurologiche e spesso il suo trattamento è problematico e scarsamente responsivo alla terapia medica. Chiaramente il tremore Parkinsoniano risentirà favorevolmente della terapia dopaminergica, in particolare L-Dopa, per la quale non si ritiene opportuno affrontare in questa breve relazione la complessità del trattamento farmacologico per evidenti motivi di spazio. Il trattamento dell'aumentato tremore fisiologico dipende invece dalla causa iniziale. Il tremore da tireotossicosi o da astinenza alcolica migliora con il trat-

tamento della condizione di base. Un uso appropriato di benzodiazepine per os 3 o 4 volte al dì (per es., diazepam 2-10 mg, lorazepam 1-2,5 mg od oxazepam 10-30 mg) può essere utile nei casi di tremore associati a stato d'ansia cronico. Bisognerà però evitare l'abitudine a tali farmaci. Il propranololo alla dose di 20-80 mg per os (fino a 4 volte al dì) è spesso efficace nel trattamento dei tremori essenziali benigni e nei tremori fisiologici che aumentano con l'uso di farmaci o negli stati d'ansia acuta. Nel caso il propranololo fosse inefficace o poco tollerato, si può somministrare il primidone alla dose di 50-250 mg per os 2 o 3 volte al dì. Per alcuni pazienti, affetti da tremore fisiologico, risulta efficace l'assunzione di una piccola quantità di alcool. Non ci sono poi farmaci efficaci nel trattamento del tremore cerebellare; talvolta possono essere utili misure fisiche (per es. caricare l'arto affetto o educare il paziente a serrare l'arto prossimale durante l'attività).

b) Chirurgica:

La terapia chirurgica, inizialmente, e la neurostimolazione intracerebrale profonda (DBS), successivamente, si sono invece dimostrate utili nelle diverse forme di tremore resistente o non responsive alla terapia medica. In studi clinici con follow-up a lungo termine, la "talamotomia" assicura un controllo del tremore anche spettacolare, ma nel tempo è possibile la recidiva del sintomo (20% dei casi), soprattutto se la lesione talamotomica è limitata in estensione. In caso di talamotomie più estese è invece possibile rilevare un effetto clinico più prolungato anche se complicato da rischi chirurgici e/o effetti collaterali importanti (quali deficit motorio, distonia, disartria, ipoestesia). Sono anche possibili importanti alterazioni neuropsicologiche. Nel tremore parkinsoniano la talamotomia determinava anche un effetto sulla rigidità, ma non sulla acinesia. Uno studio multicentrico europeo ha confermato i buoni risultati della neurostimolazione cerebrale profonda (DBS) del Vim in una serie di 73 con m.di Parkinson (PD) e 37 con Tremore Essenziale (TE). In particolare fu osservata una riduzione significativa del tremore nell'85% degli elettrodi impiantati nei pazienti PD. Nei pazienti con TE una riduzione significativa del tremore posturale degli arti controlaterali fu ottenuta nell'89% degli elettrodi. Marcato il beneficio sulla disabilità funzionale, misurato con le scale di ADL (Activity of daily living). Vi era invece un modesto effetto sul tremore del capo, ma solo con la DBS bilaterale; nessun effetto invece sul tremore della voce, per cui questo ultimo segno clinico non costituisce un criterio per l'indicazione chirurgica. I risultati sono sovrapponibili a quelli descritti per la talamotomia, valutando l'impatto sulla ADL della DBS, ma la DBS si fa preferire alla talamotomia per la minore incidenza di effetti collaterali e un superiore guadagno in termini di funzionalità. La ricorrenza del tremore si verificava nel 5% delle DBS e nel 15% delle talamotomie. Interessante il dato sulla stabilità del risultato a 12 mesi nei pazienti TE, probabilmente per l'uso di una frequenza di stimolo superiore (185Hz vs. 135Hz) e/o per lo spegnimento notturno dello stimolatore, che potrebbe aver prevenuto il fenomeno della tolleranza. Il tremore parkinsoniano, anche nei casi monosintomatici (forme con comparsa degli altri sintomi fino a 10 anni dopo il tremore), risponde alla DBS del Vim o del STN (subthalamic nucleus).

In Letteratura le pubblicazioni scientifiche relative al solo follow-up post-operatorio sono cresciute in maniera esponenziale in questi ultimi anni (ben oltre 500) e le percentuali di miglioramento clinico (in base all'UPDRS-III post-chirurgico) sono generalmente definite dai vari gruppi come del 50-60% con solo DBS-on, arrivando

anche al 70-80% con DBS-on + Terapia-on. La riduzione contemporanea della terapia dopaminergica è mediamente di circa il 60%, mentre la qualità di vita dei pazienti (ADL, PDQ-39) è ancor più rilevante (fino a oltre il 70%). Confronti clinici recenti tra il follow-up motorio a distanza dei due target di scelta della DBS nella malattia di Parkinson (globo pallido interno, DBS-GPi o DBS-STN) sembrano comunque evidenziare una superiorità del subtalamo (50-60%) rispetto al Globus Pallidum Internus (30-40%) in riferimento al miglioramento clinico per i disturbi motori. Pochi studi sistematici sull'efficacia della DBS nei rimanenti tremori sono attualmente disponibili, tuttavia il talamo è tuttora il target più indicato per il trattamento del tremore della SM. In generale, gli studi pubblicati riportano un beneficio significativo in un terzo dei pazienti operati, con un'alta incidenza del fenomeno della tolleranza. L'outcome dipende, oltre che dal tipo e dalla severità del tremore, da vari altri aspetti (comorbidità, evolutività della malattia, associazione di altri sintomi neurologici come l'atassia che può limitare i vantaggi di un buon successo sul tremore) che incidono pesantemente sul rapporto rischio/beneficio, limitando notevolmente l'indicazione all'intervento. È consigliabile comunque sottoporre a DBS soggetti con stabilizzazione clinica di almeno un anno, prima della chirurgia. In alcuni studi multicentrici appare comunque evidente con l'efficacia della DBS sul tremore cinetico di varia origine (SM, ictus, trauma, malattie degenerative) sia minore rispetto ai pazienti con PD o TE. Il tremore di Holmes (mesencefalico, rubrale) si distingue clinicamente per l'associazione di tremore a riposo e tremore intenzionale. Al riguardo esistono solo segnalazioni isolate sulla DBS che andrebbero verificate in popolazioni più estese.

Bibliografia:

- 1) Alusi SH, Glickman S, Aziz TZ et al (1999) Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:1331–1334
- 2) Benabid AL, Pollak P, Gao DM et al (1996) Long-term suppression of tremor by chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 84:203–214
- 3) Diederich NJ, Verhagen Metman L, Bakay RA, Alesch F. Ventral intermediate thalamic stimulation in complex tremor syndromes. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008;86(3):167-72.
- 4) Krauss JK, Simpson RK, Ondo WG et al (2001) Concepts and methods in chronic thalamic stimulation for treatment of tremor: technique and application. *Neurosurgery* 48:535–543
- 5) Yu H, Neimat JS. The treatment of movement disorders by deep brain stimulation. *Neurotherapeutics.* 2008 Jan;5(1):26-36.
- 6) Limousin P, Speelman JD, Gielen F et al (1999) Multicenter European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:289–296
- 7) Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation and tremor. *Neurotherapeutics.* 2008 Apr;5(2):331-8.
- 8) Pollak P, Benabid AL, Gervason CL et al (1993): Long-term effects of chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in different types of tremor. *Adv Neurol* 60:408–413
- 9) Schadt CR, Duffis EI, Charles PD. Pharmacological treatment of disabling tremor. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Mar;6(3):419-28.
- 10) Schuurman PR, Bosch A, Bossuyt PM et al (2000) A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 342:461–468

Cranial involuntary movements: clinical features, pathophysiology, differential diagnosis and treatment

Alfredo Berardelli

Department of Neurological Sciences and Neuromed Institute, Sapienza, University of Rome, Viale dell'Università 30, 00185 Rome, Italy

Movement disorders affecting the face, jaw, tongue and palate may interfere with bulbar functions such as talking, chewing and swallowing. Perhaps more important, some cranial hyperkinesias also cause intense social embarrassment. Epidemiological studies of facial movement disorders have mainly concentrated on cranial dystonia and hemifacial spasm (HFS), whereas most other cranial hyperkinesias are described in clinical series or case reports. The demographic characteristics and relative proportions of the various diagnostic categories may vary substantially among both epidemiological studies and clinical series. Notwithstanding such difficulties, available studies suggest that involuntary cranial movements are a frequent neurological problem. The variable clinical presentation of cranial hyperkinesias and the lack of diagnostic tests or biomarkers makes diagnostic classification a difficult clinical task even for movement disorder specialists. In this paper we will review the clinical features, pathophysiology, differential diagnosis and treatment of movement disorders affecting the face, jaw, tongue and the palate. Most involuntary facial movements are repetitive and stereotypic, share an irregular profile both in time and amplitude and may appear at rest or be activated by voluntary movements of the affected muscles. Several clinical clues help to differentiate BSP from HFS. In BSP the muscle spasms are usually bilateral whereas in HFS they almost invariably involve one side alone. In the rare cases of bilateral HFS, the contraction of both OO muscles are almost always independent and asymmetric, whereas in patients with BSP they manifest concomitantly. In addition to the side differences, eyebrow raising caused by contraction of the frontalis muscle ipsilateral to the facial spasm in HFS (the so-called "other Babinski sign"), is the opposite to eyebrow lowering during eye closure in BSP. Synkinesis during voluntary facial movement in HFS is not evident in BSP. In contrast to HFS, ocular symptoms (such as dry eyes) have been frequently reported in BSP patients. Finally, sensory tricks ameliorate dystonic movements in BSP patients. The delay in eyelid reopening typically associated to bilateral brows elevation can help to differentiate isolated apraxia of eyelid opening from BSP or to detect apraxia of eyelid opening associated with BSP. The differential diagnosis among the various forms of orofacial dyskinesia (LIDs, TD and facial chorea) may be difficult to resolve from signs and symptoms alone. A careful history of drug exposure is therefore necessary. LIDs tend to worsen whenever the patient is engaged in active voluntary movements or is under emotional stress, whereas TD can improve if the patient makes a voluntary movement of the affected muscles. In HD and LIDs, dyskinesias in the oral-buccal-lingual area are nearly always associated with chorea of the trunk and limbs. The differential diagnosis of spontaneous and TD should always include the many causes of chorea. Difficulties occasionally arise with early Hun-

tington's chorea because the dyskinesias involve the upper as well as the lower facial muscles. Grimacing movements with lip biting, tongue protrusion during eating and vocalizations should raise a suspicion of neuroacanthocytosis and Lesch Nyhan syndrome. The differential diagnosis of facial tics includes idiosyncratic, habitual facial motor gestures or mannerisms evident in the general population and facial stereotypies observed in neuropsychiatric conditions such as schizophrenia. Facial tics must also be differentiated from facial chorea. The major clinical feature distinguishing tics from facial chorea is the stereotyped pattern (choreic movements are randomly distributed). Suppression of tics by an effort of will also distinguishes tics from chorea and myoclonus. The differential diagnosis also includes forms of BSP characterized by clonic eyelid movements. In addition to BSP and facial dyskinesias, common conditions that can be mistaken clinically for HFS are focal cortical seizures involving the facial muscles, and aberrant regeneration after facial nerve injury. Partial seizures due to discharges in the motor cortex may present as unilateral clonic movements of the face, head and neck resembling those seen in HFS. Continuous, repetitive, stereotyped movements of the face and head may occur in focal epilepsy as manifestations of nonconvulsive status epilepticus, a disorder that may be particularly difficult to distinguish from HFS. A useful clue is that these movements disappear during sleep and respond well to antiepileptics. Aberrant regeneration after facial nerve injury (or post-paralytic synkinesias) differs from HFS because post-paralytic synkinesias are always triggered by movements and are absent at rest. Myoclonic jerks are usually less repetitive and more discrete than the involuntary contractions present in HFS. Clinical clues that may help to differentiate OMD from other facial movement disorders (as well as from conditions other than movement disorders such as temporomandibular joint problems, dental malocclusion, and myasthenia gravis) are the presence in OMD of sensory tricks ameliorating dystonic movements and the lack of pain symptoms. The presence of pain in the oromandibular region and the associated signs of connective tissue disorder distinguish hemimasticatory spasm from OMD and HFS. Other rare causes of task-specific dystonia involving the oromandibular region are mainly diagnosed when dystonia manifests only during specific motor tasks. A diagnosis of jaw, palatal or tongue tremor is mainly based on the rhythmicity of the involuntary movements and the presence of tremor in other body parts. Neurophysiological and neuroimaging studies provided important information on the pathophysiology of cranial dystonia, tics and facial choreic movements. In these conditions, the overall picture is that of an overactivity of brainstem structures possibly due to an involvement of basal ganglia and cortical motor areas. In other involuntary facial movements, such as HFS and hemimasticatory spasm, peripheral mechanisms play a more definite role. From a diagnostic point of view the observation that a number of pathophysiological abnormalities are common to various types of facial involuntary movements limits the usefulness of neurophysiological and neuroimaging investigations in the differential diagnosis of facial movement disorders. For example, increased blink reflex excitability is a confirmatory finding only when a clinical diagnosis of BSP is likely. In contrast, combined EEG-EMG recordings can be useful in the diagnosis of myoclonus and the occurrence of peripheral abnormalities or synkinesias or both, when the clinical diagnosis of HFS is uncertain. EMG recording is also useful for the diagnosis of hemimasticatory spasm to seek the characteristic high-frequency discharges. Similarly, EMG examination is essential for the diagnosis of myotonia and neuromyo-

tonia. Although the clinical characteristics of facial movement disorders appear to be well-delineated, the differential diagnosis may be complex, owing to the similar pattern of muscle involvement and activation profile. Another problem is that the same type of hyperkinesia may have a variable clinical presentation in different individuals. In addition to physical examination, the diagnostic work-up should include full details about family history, possible exposure to drug treatment and recognition of motor and non motor associated signs and symptoms. Neurophysiological testing provides useful information when the clinical diagnosis is uncertain particularly when the peripheral or central origin of the facial involuntary movements needs to be determined. Evaluation of functional neuronal changes at central level (such as hyperexcitability of brainstem interneurons or motoneurons) may also be useful for assessing drug treatments or other interventions and monitoring patients during follow-up. Neuroimaging is of limited value in the differential diagnosis of facial involuntary movements but together with neurophysiological testing is essential for investigating the etiology and pathophysiology of facial involuntary movements. Whereas some facial involuntary movements respond to BTX injections others require treatment of the underlying disorder.

Come valutare il decorso della malattia di Parkinson: clinica vs biomarkers

R. Marconi

Sezione Malattie Neurodegenerative, Ospedale Misericordia, Grosseto

Introduzione

La malattia di Parkinson è una comune malattia cronica neurodegenerativa che necessita di un frequente monitoraggio clinico e terapeutico. Sebbene la gravità dei sintomi e segni motori parkinsoniani è in gran parte correlata al grado di denervazione dopaminergica nigrostriatale, alcuni meccanismi di compenso entrano in gioco, rendendo più complesse le correlazioni tra alterazioni neuropatologiche e manifestazioni cliniche. Pertanto, colmare le lacune in merito alle correlazioni tra sede, entità e andamento dei processi neuropatologici e fenotipo clinico, è rilevante. Nella storia naturale della malattia di Parkinson la comparsa di sintomi motori - tremore a riposo, bradicinesia, rigidità, instabilità posturale - è espressione di una consistente degenerazione (>50%) dei neuroni dopaminergici nigro-striatali nella *pars compacta* della *substantia nigra*. La diagnosi clinica si fonda sul riconoscimento dei suddetti segni cardinali, che tuttavia seguono generalmente di qualche tempo la comparsa di manifestazioni iniziali spesso subdole e di tipo non-motorio (Braak, 2003). Ciò comporta che la degenerazione neuronale è al tempo della diagnosi ancora più marcata rispetto alla comparsa delle prime manifestazioni. L'utilità di una diagnosi presintomatica di malattia di Parkinson si fonda sul tentativo di arginare il processo neurodegenerativo attraverso l'utilizzo di farmaci che possono incidere sulla progressione della malattia (Suchowersky et al, 2006).

Qual è l'utilità di un biomarker per la malattia di Parkinson ?

L'utilizzo di biomarkers può risultare utile sia per migliorare la diagnosi sia per monitorare la progressione di malattia e dimostrare l'efficacia dei trattamenti (Michell et al, 2004) (tab. 1). Per quanto riguarda gli aspetti diagnostici, un biomarker potrebbe essere utile sia per individuare soggetti candidati a sviluppare la malattia rispetto alla popolazione normale, prima che compaiano i sintomi motori (sensibilità), sia per distinguere la malattia di Parkinson da altri parkinsonismi (specificità). Quando la diagnosi di malattia di Parkinson è stabilita il ruolo dei biomarkers si modifica. Un possibile ruolo è quello di *surrogate-end points* nei trial clinici, che se validati possono costituire un criterio oggettivo (tab. 1). Al momento, tuttavia, non esistono biomarkers di questo sottotipo per la malattia di Parkinson, per due principali motivi: (a) è difficile essere sicuri circa l'entità del miglioramento indotto da una terapia con la sola valutazione clinica quando i sintomi fluttuano nel tempo e la gran parte delle valutazioni sono soggettive. A tal proposito, l'utilizzo di una scala clinica come la UPDRS, seppure basata principalmente sui sintomi motori, può

ridurre la variabilità tra diversi osservatori; (b) alcuni farmaci con presunto effetto neuroprotettivo (agonisti diretti della dopamina, IMAOb), hanno anche effetti sintomatici che possono mascherare l'azione *disease-modifying* (tab. 1). C'è, pertanto, la necessità di sviluppare un biomarker che possa oggettivamente dimostrare il rallentamento del processo neurodegenerativo in maniera indipendente dai sintomi. D'altra parte, nella malattia di Parkinson esistono alcune difficoltà: (a) c'è una scarsa correlazione tra la degenerazione delle cellule dopaminergiche nigrali e il fenotipo clinico, che può essere prodotto da altre cause (es. lesioni vascolari); (b) alcuni markers possono riferirsi ad uno specifico fenotipo clinico ed essere utili per determinare gli effetti del trattamento sintomatico (un marker neurofisiologico – accelerometro – può misurare l'effetto della levodopa sul tremore); (c) i biomarkers neuropatologici sono impiegati per individuare la sottostante degenerazione cellulare e pertanto non dovrebbero variare con un trattamento puramente sintomatico (es. utilizzo della ^{18}F -dopa PET per dimostrare la neuroprotezione degli agonisti diretti della dopamina). Questo tipo di markers potrebbe essere potenzialmente utilizzato per l'individuazione preclinica della malattia, per monitorare la progressione della malattia o per trarre informazioni circa lo stadio di malattia o la prognosi.

Biomarkers potenziali per la malattia di Parkinson

Uno degli obiettivi dell'imaging funzionale è l'individuazione presintomatica di pazienti, dato che studi di validazione neuropatologica hanno dimostrato che la captazione striatale di ^{18}F -dopa all'esame PET correla bene con il numero di cellule nigrali e che la costante di afflusso (Ki) di ^{18}F -dopa correla con i livelli e con l'attività di sintesi di dopamina (Brooks, et al, 2003). D'altra parte, la metodica PET ha una maggiore risoluzione spaziale, ma costi più elevati e una diffusione minore rispetto alla SPECT. Entrambe le metodiche mostrano una significativa variazione tra soggetti normali, tanto che una perdita cellulare inferiore al 50% può essere difficile da individuare. In alcuni trial clinici, le tecniche di imaging funzionale sono state utilizzate per monitorare la progressione di malattia. Nello studio REAL PET la Ki di ^{18}F -dopa nel putamen è stata misurata in pazienti randomizzati a ricevere levodopa o ropinirolo in un periodo di 2 anni (Whone et al, 2003). Al tempo di inclusione l'11% dei pazienti con una diagnosi clinica di malattia di Parkinson aveva un esame PET normale. Nella restante parte dei pazienti si poteva osservare una differenza nel deterioramento di captazione di ^{18}F -dopa nel putamen dei pazienti trattati con ropinirolo rispetto a quelli trattati con levodopa (-13% versus -20%, $P = 0.02$), tanto da far concludere che il ropinirolo causava un rallentamento nell'ordine del 30% sulla progressione di malattia nel periodo di osservazione. Tuttavia, non è possibile escludere che la levodopa modifichi la captazione di ^{18}F -dopa e la Ki, alterando l'interpretazione dei dati dello studio REAL PET. In maniera analoga nello studio CALM-PD, un esame SPECT con ^{123}I -b-CIT è stato utilizzato per studiare l'integrità del sistema dopaminergico, misurando la ricaptazione di dopamina nelle terminazioni nervose mediante il trasportatore della dopamina (DAT), in pazienti trattati con pramipexolo versus levodopa (PSG, 2002). Una riduzione di ca il 40% nell'entità della perdita striatale di captazione di ^{123}I -b-CIT era dimostrata nel gruppo di pazienti trattati con pramipexolo rispetto a quelli in trattamento con levodopa. Tuttavia, non si osservavano differenze significative nel punteggio motorio tra i due

gruppi di trattamento. Pertanto, se cautela deve essere posta nell'interpretazione di questi studi clinici, una prudenza ancora maggiore deve essere posta quando le metodiche di imaging funzionale sono utilizzate come *surrogate marker* attraverso le quali stabilire l'efficacia di altri biomarker potenziali (es. effettuare una ^{123}I -b-CIT SPECT in soggetti con iposmia) (tab. 1). Inoltre, approcci sperimentali quali il profilo di covarianza spaziale ottenuto mediante analisi del network alla ^{18}F -PET dovranno ottenere conferme in futuro per poter valutare la progressione di malattia. Utilizzando una finestra acustica dell'osso temporale è possibile mediante ecografia trancranica determinare l'ecogenicità della *substantia nigra*, che risulta incrementata bilateralmente in pazienti con malattia di Parkinson. Tale incremento sembra correlato alla deposizione di ferro e ferritina. Alcune evidenze indicano un possibile utilizzo per individuare una malattia presintomatica, ma la metodica appare soggetta a una notevole variabilità tra osservatori. La metaiodiobenzilguanidina (MIBG) è un analogo della noradrenalina che è trasportato nei neuroni simpatici e può agire come tracciante dei neuroni catecolaminergici se marcato con iodio radioattivo evidenziabile alla scintigrafia cardiaca. Una riduzione della captazione cardiaca differenziava correttamente i pazienti parkinsoniani dai soggetti con atrofia multisistemica, con una sensibilità del 89.7% e una specificità del 94.6% (Braune, 2001). Seppur promettente come marker, esso non può essere sinonimo di denervazione cardiaca poiché esso sembra essere ridotto anche senza una chiara disautonomia. Ogni tipo di test clinico (dalla neuropsicologia alla neurofisiologia clinica) si basa sull'espressione fenotipica della malattia e pertanto non è proponibile per individuare fasi presintomatiche. Tuttavia, il loro utilizzo nelle fasi iniziali di malattia non può essere escluso. I markers clinici sono essenziali per monitorare la fluttuazione dei sintomi in risposta al trattamento e, pertanto, possono essere impiegati per stratificare la popolazione di pazienti secondo il pattern di presentazione, tipo di risposta terapeutica e progressione di malattia. Depressione, ansia, dolore muscolo-scheletrico, disturbi del sonno, possono precedere lo sviluppo di malattia. C'è anche evidenza che una disfunzione cognitiva può compromettere i processi esecutivi e precedere le manifestazioni motorie della malattia di Parkinson. Appare, tuttavia, imprudente basarsi unicamente su una valutazione neuropsicologica per predire lo sviluppo di una futura malattia di Parkinson. Anche test di abilità motoria, quali scrivere, movimenti con guida visiva, compiti sequenziali, possono essere utili per monitorare la progressione di malattia e quantificare la risposta al trattamento sintomatico piuttosto che la diagnosi. Alcuni test neurofisiologici, possono essere utilizzati per monitorare l'entità e l'andamento del tremore (es. accelerometro o EMG di superficie), la bradicinesia (es. calcolo dei tempi di reazione) o la rigidità (es. EMG di superficie). Un'alterazione dell'integrazione sensorio-motoria può essere indagata con i potenziali somato-sensoriali, mentre la stimolazione magnetica transcranica può essere impiegata per studiare più complesse funzioni corticali. Una riduzione delle capacità olfattive e di discriminazione visiva possono essere rilevate in pazienti malattia di Parkinson, ma resta da chiarire la loro specificità nelle fasi presintomatiche. Il biomarker biochimico ideale dovrebbe essere facilmente misurato e riflettere accuratamente il sottostante processo degenerativo nei gangli della base, senza essere influenzato dal trattamento farmacologico. Numerosi studi hanno cercato di individuare in pazienti con malattia di Parkinson markers ematici (Parnetti et al, 2008), dosando l'attività ossidativa piastrinica, i livelli di malondialdeide e coenzima Q10 e altri metaboliti, oppure forme oligomeriche di α -sinu-

cleina, mentre analoghi studi sono stati effettuati sul liquor cerebrospinale. Il test con arginina al 30% può essere utile per la diagnosi differenziale dei parkinsonismi (Pellecchia et al, 2006). Allo stesso modo, i test genetici possono avere applicazione nella diagnosi, prevalentemente in casi di malattia familiare o a esordio giovanile, mentre non appaiono applicabili per monitorare la progressione di malattia.

Conclusioni

L'uso di biomarkers può essere utilizzato per migliorare le nostre capacità diagnostiche, per monitorare la progressione della malattia e per dimostrare l'efficacia degli interventi terapeutici. Ciò presuppone che è essenziale determinare esattamente che cosa un dato biomarker misura e quali informazioni può fornire. Inoltre, la tendenza dei clinici ad utilizzare più biomarkers diagnostici tenderà ad incrementare la probabilità di errori di tipo I – diagnosticare un soggetto sano come affetto. D'altra parte ogni nuovo biomarker clinico (ad es. segno motorio), neuropsicologico o neurofisiologico può fornire alcune informazioni oggettive di un dato fenotipo clinico e rappresentare un *end-point* per la terapia. In considerazione dell'eterogeneità della malattia di Parkinson, è probabile che un dato biomarker potrà essere utile in alcune situazioni, mentre la forza dell'osservazione clinica consiste nell'abilità di cogliere ogni sfumatura delle manifestazioni fenotipiche e nella capacità di adottare i più efficaci e sicuri adattamenti terapeutici.

Tab. 1 - Definizioni (Biomarkers Definition Working Group, 2001)

Biomarker (marker biologico): Un marker biologico è una caratteristica che è oggettivamente misurata e valutata come indicatore di un processo biologico normale o patologico, ovvero di risposte farmacologiche a un intervento terapeutico.

Surrogate marker: Un biomarker individuato per sostituire un end-point clinico. Un "*surrogate endpoint*" è una misura strumentale, di laboratorio o un segno clinico usato per predire il beneficio clinico (o la mancanza di beneficio o un danno), tramite evidenze epidemiologiche, terapeutiche o fisiopatologiche.

End-point clinico: una caratteristica o variabile che riflette come un paziente si sente, funziona o sopravvive.

Terapia disease-modifying: Trattamento che incide sui meccanismi fisiopatologici della malattia piuttosto più che sui sintomi.

Bibliografia

Biomarkers Definition Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.

Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.

Braune S. The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clin Auton Res* 2001; 11:351-355.

Brooks DJ, Frey KA, Marek KL, Playford ED, Quinn N, Paty D, Prentice R, Shults CW, Stoessl AJ. Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2003; 184 (Suppl 1): S68-S79.

Michell AW, Lewis SJG, Foltynie T, Braker RA. Biomarkers and Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127: 1693-1705.

Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002, 287: 1653-61.

Parnetti L, Tiraboschi P, Lanori A, Peducci M, Padiglioni C, D'Amore C, Pierguidi L, Tambasco N, Rossi A, Calabresi P. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 850-55.

Pellecchia MT, Longo K, Pivonello R, Lucetti C, Marchese R, Spampati A, Manfredi M, Epuifanio A, Sensi M, Scaravilli T, Bracco F, Eleopra R, Morgante L, Donati E, Marconi R, Abbruzzese G, Bonuccelli U, Zappia M, Colao A, Barone P. Multiple system atrophy is distinguished from idiopathic Parkinson's disease by the arginine growth hormone stimulation test. *Ann Neurol* 2006; 60:611-15.

Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zeviewicz, Weiner WJ. Practice Parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson's disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 976-982.

Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 92-101.

Il farmaco neuroprotettivo: una chimera?

Giovanni Umberto Corsini

Dipartimento di Neuroscienze, sezione di Farmacologia Università di Pisa

Una grande sfida attraversa tutti i maggiori laboratori del mondo che mirano a trovare i segreti della neuroprotezione e a proporre il farmaco efficace. La posta in palio è altissima: basta aprire un libro di neurologia per scoprire che le malattie degenerative rappresentano gran parte della patologia umana, oltremodo accresciuta dall'invecchiamento della popolazione. In particolare, fra queste, la malattia di Parkinson ha sempre rappresentato un esempio mirabile, nella neuroscienze, che ha aperto la strada alle conoscenze più significative sulla fisiopatologia della morte neuronale. Oggi conosciamo molti momenti significativi della degenerazione caratteristica dei neuroni dopaminergici: meccanismi intra ed extraneuronali che giocano ruoli fondamentali. I grandi progressi della metodologia di studio così come l'avvento della genetica molecolare e del neuroimaging hanno permesso di analizzare gli aspetti più intimi di un processo complesso che tuttavia sfugge ancora alla completa comprensione e controllo. I modelli sperimentali di malattia ormai numerosi, sia genetici che indotti da tossine, hanno fallito, per ora, nel tentativo di fornire il "farmaco" efficace. Forse perché i nuovi concetti sulla malattia indicano che, quando insorgono i sintomi motori caratteristici e patognomonic, la vera degenerazione dei corpi neuronali nigrali è già quasi totalmente avvenuta. La malattia, complessa e plurifocale, insorge molti anni prima con sintomi non motori, aspecifici, durante i quali la degenerazione nigrale procede silenziosamente e subdolamente. Sono soltanto i meccanismi compensatori extraneuronali e di sprouting che per anni riescono a supplire al deficit dopaminergico. Solo quando questi ultimi vengono meno, inizia la sintomatologia a noi finora conosciuta. Un farmaco, assunto solo ora, non può fare miracoli: non può neuroproteggere qualcosa che ormai non c'è più. In questa fase, solo sostenendo i meccanismi compensatori possiamo sperare di mantenere quell'equilibrio che ora lautamente si sta rompendo. Questo spiegherebbe perché finora una pletera di farmaci utili nei modelli sperimentali in vitro e in vivo ha fallito nel dare risultati sui pazienti parkinsoniani. Tuttavia qualcosa sta nascendo, un farmaco recente sembra aver dato dei risultati utili nell'uomo. La speranza si riaccende anche perché, se l'interpretazione sul decorso di malattia è corretto, una diagnosi veramente precoce potrà essere fatta e quindi una vera neuroprotezione potrà trovare un appropriato razionale.

Farmaci che possono modificare il decorso della Malattia di Parkinson

Ubaldo Bonuccelli

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa-UO Neurologia, USL di Viareggio

Fino ad ora, nessuno studio aveva chiaramente dimostrato che qualche farmaco fosse capace di modificare il decorso progressivo della Malattia di Parkinson (MP). Lo studio ADAGIO su rasagilina, il cui disegno è stato pubblicato on line da Movement Disorders lo scorso 19 ottobre, sembra modificare da questo punto di vista lo scenario terapeutico della MP in modo quasi clamoroso. Il farmaco è stato somministrato a 2 gruppi di pazienti (1176 in totale), secondo il disegno delayed start, sviluppato per cercare di evitare la difficoltà di distinguere in un farmaco l'effetto sintomatico da quello neuroprotettivo. In questo tipo di studio i pazienti sono randomizzati al farmaco o al placebo nella prima fase (9 mesi) mentre nella seconda fase, sempre di 9 mesi, entrambi i gruppi assumono il farmaco. Se il beneficio osservato nel gruppo trattato ab initio con il farmaco, persiste anche alla fine della fase 2 durante la quale tutti i pazienti sono trattati con rasagilina, allora questo stesso beneficio deve essere attribuito all'inizio più precoce del trattamento nel gruppo in questione. Questo è avvenuto ed è stato riportato in vari congressi internazionali nei mesi scorsi: manca il vaglio di una pubblicazione in extenso su rivista peer reviewed, ma sicuramente quanto comunicato per ora verbalmente è di estrema importanza. L'inizio della terapia nella malattia di Parkinson (MP) è un problema da tempo discusso e tuttora irrisolto. Anche le diverse linee guida nazionali ed internazionali che sono state proposte negli ultimi anni non indicano condotte ben definite ed univoche al riguardo. Ad esempio le linee guida americane (1) ed "europee" (proposte congiuntamente dalla sezione europea della Movement Disorders Society e dalla EFNS) (2) propendono per intraprendere il trattamento dopaminergico solo quando viene raggiunta una disabilità funzionale tale da compromettere una soddisfacente capacità di espletare le attività della vita quotidiana. Nelle linee guida italiane (3) ed inglesi (4) non si indica perentoriamente la preferenza per un trattamento iniziale verso uno ritardato, demandando in buona parte la possibilità di un intervento precoce ad un agreement tra medico e paziente. Più articolato e meglio definito è invece l'approccio proposto dalle linee guida francesi in cui il quando ed il come iniziare la terapia nella MP viene suggerito in base a due principali fattori: l'età e la gravità del quadro clinico. La raccomandazione di ritardare l'inizio del trattamento dopaminergico fino alla comparsa di una significativa disabilità funzionale sarebbe supportata da alcune rilievi quali ad esempio fatto che, in assenza di una terapia neuroprotettiva di provata efficacia, il trattamento sintomatico precoce ha uno scarso effetto sui sintomi lievi e non ha alcun impatto nel modificare l'evoluzione di malattia. Si eviterebbe inoltre la comparsa di effetti collaterali e si allontanerebbe nel tempo la comparsa di complicanze motorie a seguito dell'introduzione della L-dopa. Tutte queste considerazioni non sono comunque supportate da evidenze clinico-scientifiche. La scelta di una strategia attendista pone infatti il problema di quanto si possa si possa procrastinare nel tempo l'inizio della terapia.

Gli studi al riguardo sono infatti assai scarsi. Nello studio DATATOP in pazienti con MP *de novo* trattati con selegilina, vitamina E e placebo in cui l'endpoint primario era rappresentato dalla necessità di aggiungere L-dopa per la crescente disabilità, il gruppo con placebo raggiungeva l'endpoint dopo circa 10 mesi dall'inizio dello studio. Più recentemente lo studio PD LIFE (5), multicentrico longitudinale e naturalistico, privo quindi di taluni vincoli clinici e relativi bias propri degli studi sperimentali randomizzati e controllati, indica che ad un follow-up di 18 mesi il 32% dei pazienti è ancora drug-naive (61% a 9 mesi). Il lasso di tempo intercorrente tra diagnosi e inizio terapia sembra quindi relativamente breve; tuttavia studi clinici e di neuroimaging funzionale evidenziano che la progressione di malattia è più accentuata in fase iniziale di malattia, con un incremento del punteggio della scala UPDRS di circa 10 punti nel primo anno. Pertanto un intervento terapeutico nei primi 10-12 mesi successivi al manifestarsi dei primi sintomi parkinsoniani potrebbe essere fondamentale anche ai fini di una modificazione della successiva evoluzione di malattia. È inoltre comunemente accettato che l'inizio del processo degenerativo nella MP preceda di 6-7 anni la comparsa dei sintomi, grazie all'attivazione di meccanismi di compenso nei circuiti interessati. Per queste considerazioni Schapira e Obeso (6) hanno proposto una ipotesi secondo cui nella MP un intervento terapeutico sintomatico precoce è in grado di facilitare i meccanismi di compenso e di evitare che a lungo andare essi finiscano per determinare alterazioni dannose ed irreversibili nella "circuiteria" dei nuclei della base, favorendo l'ulteriore progressione della malattia. In altri termini la terapia dopaminergica precoce sarebbe di per sé in grado di modificare favorevolmente il decorso della malattia. I meccanismi compensatori sono rappresentati, tra gli altri, da un aumento del metabolismo della dopamina, dall'up-regulation dei recettori dopaminergici striatali, dall'incremento dell'attività metabolica del nucleo subtalamico. Le conseguenze sfavorevoli sono invece probabilmente costituite dalla induzione di stress ossidativo e da meccanismi di eccitotossicità sia a livello striatale che a carico delle strutture che ricevono gli output eccitatori dal nucleo subtalamico iperattivo. I risultati di alcuni studi clinici sperimentali, condotti con altre finalità, vengono considerati di supporto per questa ipotesi. Nello studio ELLDOPA (7), di confronto tra diverse dosi di L-dopa e placebo in parkinsoniani *de novo*, dopo nove mesi di trattamento seguiti da 2 settimane di wash-out, si osservano condizioni motorie basali peggiori nei pazienti trattati con placebo. Anche se il periodo di sospensione del farmaco potrebbe essere stato troppo breve per annullare l'effetto di lunga durata della L-dopa, è tuttavia poco realistico pensare che un più lungo wash-out avrebbe potuto colmare la differenza di punteggio motorio tra i due gruppi. Anche lo studio TEMPO (8) di confronto tra placebo e rasagilina in 404 pazienti iniziali, condotto con disegno "delayed start" in cui i pazienti trattati con placebo iniziavano con un ritardo di 6 mesi la terapia con rasagilina, potrebbe suggerire un positivo effetto a lungo termine del trattamento sintomatico *ab initio*. Infatti dopo un anno, i pazienti che sin dall'inizio assumevano rasagilina erano in condizioni motorie migliori rispetto ai pazienti inizialmente trattati con placebo. Poiché le proprietà neuroprotettive della rasagilina sono ancora incerte, questo risultato potrebbe più semplicemente essere attribuito al documentato effetto sintomatico del farmaco. Attualmente l'orientamento di una parte minoritaria dei "parkinsonologi" è quello di procrastinare l'inizio della terapia fino alla comparsa di sintomi che compromettono la funzionalità del paziente. Le considerazioni cliniche sopra riportate suggeriscono come un

precocissimo intervento sintomatico possa modificare l'evoluzione della malattia. I dati dello studio ADAGIO con rasagilina, sicuramente si accordano molto bene con una strategia di questo tipo, anche se non si può parlare con sicurezza di un effetto neuroprotettivo del farmaco, perché l'effetto sintomatico ne rende quasi impossibile la dimostrazione. Infatti i risultati ottenuti potrebbero essere legati ad una maggior progressione della MP nel periodo più iniziale e/o ad un maggior effetto sintomatico del farmaco nello stesso periodo: nel primo caso i pazienti placebo peggiorerebbero più di quelli trattati e non potrebbero più eguagliare le loro performances motorie; nel secondo caso il migliore effetto del farmaco nel periodo iniziale renderebbe irraggiungibili da parte dei pazienti trattati tardivamente, le performances motorie dei pazienti trattati ab initio.

Bibliografia

- 1) Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002; 58: 11-17.
- 2) Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006;13: 1170-1185.
- 3) Lega Italiana per la lotta contro la Malattia di Parkinson, le sindromi extrapiramidali e le demenze. Guidelines for the treatment of Parkinson's disease 2002. *Neurol Sci* 2003; 24: S157-S215.
- 4) Stewart DA. NICE guideline for Parkinson's disease. *Age Ageing* 2007; 36:240-242.
- 5) Grosset D, Taurah L, Burn DJ, MacMahon D, Forbes A, Turner K, Bowron A, Walker R, Findley L, Foster O, Patel K, Clough C, Castleton B, Smith S, Carey G, Murphy T, Hill J, Brechany U, McGee P, Reading S, Brand G, Kelly L, Breen K, Ford S, Baker M, Williams A, Hearne J, Qizilbash N, Chaudhuri KR. A multi-centre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 465-469.
- 6) Schapira AH, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol* 2006; 59: 559-562.
- 7) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-508.
- 8) Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002; 59:1937-1943.

Twists and Turns — A Survey of selected hyperkinetic movement disorders

Alberto J. Espay, MD, MSc

Center for Parkinson's Disease and Movement Disorders University of Cincinnati Academic Health Center Cincinnati, OH 45267-0525

Chorea is an irregular, rapid, flowing, nonstereotyped, random involuntary movements that may be disguised into purposeful activities, and range from distal and writhing (choreoathetosis) to proximal and large amplitude (ballismus).

Benign hereditary chorea (BHC, *TITF-1* gene mutation on chromosome 14q) is considered separately as it is a non-progressive autosomal dominant chorea, easily confused with essential myoclonus (which may exhibit dystonia as BHC but does not involve gait and responds to alcohol).

Hereditary
Paroxysmal
Drug-induced

Vascular
Infectious/ Immunologic
Endocrinologic/ Immunologic
Huntington's disease
Neuroacanthocytosis, MLS?

Ataxia-telangiectasia

SCA 1, SCA 2, SCA 3, SCA 17, DRPLA, PKAN [*PANK2*]
Wilson's disease
Neuroferritinopathy
Aceruloplasminemia
Junctophilin-3 gene mutation
Antiphospholipid antibody syndrome, Lupus, CJD, Lyme
AIDS (especially PML)
Sydenham's chorea
Hyperthyroidism

Hypoparathyroidism
Hyperglycemia
Hyperglycinemia (NKH)*
Levodopa

Stimulants, cocaine
Anticonvulsants

Antidepressants
Neuroleptics
Oral contraceptives?
Stroke (STN) and HIE

Polycythemia Vera

Progressive

Non-progressive
Paroxysmal kinesigenic (PKC) and dystonic choreoathetosis (PNKC)
Hereditary
Lesch-Nyhan syndrome
Homocystinuria
Phenylketonuria

Glutaric acidemia type 1

Propionic acidemia
Inborn error of metabolism

? Oral contraceptives induce chorea in those with prior Sydenham's chorea. It begins months after drug initiation and ends within weeks of withdrawal.

* NKH causes episodic encephalopathy, chorea, and vertical gaze palsy induced by fever and protein loading. It is treated with benzoate and dextromethorphan. Valproate increases glycine and should be avoided.

? MLS: McLeod syndrome can present as an acanthocytosis-related Huntington's disease-like disorder.

Guided Video Survey of Hyperkinetic Movement Disorders - November 20, 2008
2Twists and Turns – LIMPE, Salerno, Italy – A. Espay, MD, MSc

Dystonia

Primary Dystonia

Autosomal Dominant

DYT9 [PNKD with spasticity] (1p), DYT10 [PKD] (16p-q)
DYT8 [PNKD] (2q),

Paroxysmal Dystonias

Autosomal Dominant

DYT11 [M-D] (7q, 18p)

Sustained muscle contractions of the same group of agonists and antagonists muscles produce abnormal postures or repetitive action-specific movements that are exacerbated by voluntary movements (or, occasionally, improved by them: "para-

doxical dystonia” such as in blepharospasm). Younger-onset dystonia tends to generalize whereas older onset is likely to remain focal.

Classification of Dystonia

Parentheses indicate chromosome localization.

Primary and Dystonia-Plus types (except DYT3) are neurochemical disorders: neurodegeneration has not been demonstrated.

Dystonia-Plus

Autosomal Dominant

DYT5a [DRD, GCH-1 gene] (14q),

DYT12 [rapid-onset dystonia parkinsonism] (19q),

DYT14 [DRD] (14)

Autosomal Recessive

DYT5b [DRD, TH gene] (11p)

X-linked recessive

DYT3 [Lubag-Filipino males] (Xq13)

Dystonia Parkinsonism

Associated with other neurodegenerative disorders

Secondary Dystonia

Myoclonus- Dystonia (M-D)

Environmental causes

Psychogenic

Autosomal Dominant

DYT1 [Oppenheim] (9q),

DYT4 [whispering dysphonia]

DYT6 [cranial and limb] (8p),

DYT7 [familial torticollis] (18p),

DYT13 [familial cranio-cervical] (1p)

Autosomal Recessive

DYT2 [DYT1-like; unconfirmed]

Guided Video Survey of Hyperkinetic Movement Disorders - November 20, 2008

3Twists and Turns – LIMPE, Salerno, Italy – A. Espay, MD, MSc

Secondary dystonias

Pathologic lesions, mostly involving the basal ganglia and, especially, the **putamen** are blamed for the symptoms. Thalamus, cortex, cerebellum, brainstem, and spinal cord are less common dystonia-producing regions.

Selected causes of secondary dystonia

Autosomal Dominant	Autosomal Recessive
Huntington's disease SCA3/MJD Other SCAs DRPLA Neuroferritinopathy (19q13)	Wilson's disease [Cu-ATPase gene on 13q] Neuroacanthocytosis Niemann-Pick type C [cholesterol esterification, 18) Gangliosidoses (GM1 and GM2) Metachromatic leukodystrophy Lesch-Nyhan syndrome Homocystinuria Methylmalonic/Propionic aciduria Glutaric aciduria Hartnup's disease Neuronal ceroid lipofuscinosis Ataxia Telangiectasia Familial BG calcifications Neurodegeneration with brain iron accumulation-1 Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease
X-linked recessive	
Lesch-Nyhan syndrome Pelizaeus-Merzbacher Deafness-dystonia X-dominant: Rett syndrome	
Mitochondrial	
MERRF, MELAS Leigh's disease Leber's disease	

Fattori che influenzano l'assorbimento della Levodopa

Paolo Stanzione

La levodopa somministrata per via orale, viene assorbita a livello intestinale mediante il sistema di trasporto per gli aminoacidi neutri a livello del duodeno. L'ambiente gastrico, inteso come motilità gastrica, come pH gastrico, come condizioni della mucosa gastroduodenale a seguito di eventuali condizioni di infiammazione, così come la quantità e la qualità del cibo presente nel tratto gastro duodenale possono determinare differenze sostanziali di assorbimento. La motilità gastrica è controllata da input estrinseci dal nucleo dorsale motore del vago (NDMV) (Travagli et al. 2006) e dai gangli paravertebrali simpatici e dai riflessi locali dei neuroni intrinseci del sistema nervoso enterico (SNE) (Szurszewski JH. 1981). Entrambe le strutture, NDMV e SNE, sono coinvolte nelle patologie a Corpi di Lewy nelle fasi iniziali di malattia (Braak et al. 2006a, Braak et al. 2006b). Per tale motivo è altamente probabile che la motilità gastrica possa essere alterata sin dalle fasi più precoci nella Malattia di Parkinson e che tali alterazioni possano influenzare l'assorbimento di farmaci particolarmente sensibili all'ambiente gastrointestinale (per una review vedi Cersosimo & Benarroch 2008; Pfeiffer 2003). Queste considerazioni divengono di importanza ancora maggiore nelle fasi avanzate di malattia quando i meccanismi di immagazzinamento intraneuronale della levodopa, diventano meno efficaci per la progressiva perdita neuronale. In queste fasi avanzate l'effetto clinico della levodopa rimane strettamente correlato allo "short duration response" che va in parallelo con la concentrazione plasmatica della levodopa (Nutt 2008). Quindi, l'ottenimento di livelli plasmatici di levodopa ottimali diviene di primaria importanza per evitare il più possibile fenomeni come il "delayed on" ed il "non on", oppure per ottenere maggiori e quindi più prolungate concentrazioni plasmatiche. Sfortunatamente le fasi avanzate di malattia sono quelle in cui la motilità gastrica presenta i maggiori deficit probabilmente correlati alla progressione di malattia anche nel NDMV nei gangli paravertebrali e nel SNE (Goetze 2006). Interventi farmacologici intesi a facilitare la motilità gastrica (uso di antagonisti D2 ad azione solo periferica come il Domperidone, oppure l'uso di agonisti 5HT4) possono sicuramente aiutare a migliorare l'assorbimento gastrico della levodopa. Un fattore ulteriore in grado di alterare l'assorbimento gastrico della levodopa è il grado di acidità dell'ambiente gastrico. La solubilità della LD è massima a pH acido intorno ai 2-3. Condizioni o trattamenti che riducano la acidità gastrica possono anche essi influenzare negativamente l'assorbimento della LD per mancata solubilizzazione della sostanza. Tra questi fattori che possono teoricamente influenzare l'ambiente gastrico è stata recentemente evidenziata la infezione da *elicobacter pylori*. In teoria questa infezione potrebbe influenzare la biodisponibilità della levodopa attraverso differenti meccanismi, anche indipendentemente dalla alterazione della motilità gastrointestinale che essa produce (Thor et al. 1996): l'effetto infiammatorio della mucosa duodenale (Hamelet et al. 1999), sede dell'assorbimento primario della levodopa (Kurlan et al. 1988), e la produzione a quel livello di "reactive oxygen species" (De-

vies et al. 1994) che potrebbero inattivare il farmaco (Kankkunen et al. 2002), costituiscono entrambi meccanismi attraverso i quali l'assorbimento della levodopa potrebbe essere alterato. Alcune ricerche hanno prima suggerito (Pierantozzi et al. 2001) e poi dimostrato (Pierantozzi et al. 2006) che la infezione da *elicobacter pilori*, indipendentemente dalla presenza di manifestazioni cliniche evidenti a livello gastrico, produce sia un ridotto assorbimento di dosi challenge di levodopa che una più bassa area sotto la curva (AUC) durante tutta la giornata con la normale somministrazione di farmaco. Tale alterazione si normalizza e l'assorbimento aumenta già a 15 dalla eradicazione della infezione per raggiungere il suo massimo a distanza di tre mesi circa dalla eradicazione. A tale distanza di tempo si osserva anche in questi pazienti la normalizzazione alla gastroscopia delle alterazioni della mucosa gastrica precedentemente prodotte dalla infezione. Il dato è stato poi confermato da uno studio solo clinico a lunga distanza (Lee et al. 2008). D'altra parte l'eradicazione dell'*elicobacter pilori* produce anche un miglioramento della motilità gastroduodenale (Miyaji et al. 1999). In sostanza il miglioramento della AUC della levodopa dopo eradicazione è risultata essere mediamente di circa il 20% che costituisce quanto sia normalmente ottenuto con la aggiunta alla terapia con levodopa standard di sostanze come l'entacopone che la preservano dalla distruzione delle COMT periferiche aumentandone la biodisponibilità. Un ulteriore fattore di variabilità è costituito dal primo passaggio della levodopa dall'intestino al torrente sanguigno ed il secondo passaggio dal torrente sanguigno al tessuto cerebrale attraverso la barriera ematoencefalica. Entrambi i passaggi avvengono mediante un sistema di trasporto per gli aminoacidi neutri. I meccanismi di trasporto per gli aminoacidi neutri sono saturabili. Per tale motivo la presenza nel tubo gastrointestinale di cibo ad elevato contenuto proteico e la presenza nel torrente sanguigno di una elevata concentrazione di aminoacidi che devono essere trasportati oltre la barriera ematoencefalica, possono produrre una ridotta biodisponibilità di levodopa al livello del tessuto cerebrale. Questa interferenza è stata dimostrata da studi (Baruzzi et al. 1987) che hanno valutato sia il ritardo nell'on dell'assorbimento che la diminuzione del picco di efficacia ottenuto in seguito alla assunzione o meno di cibo per la difficoltà di transito a livello dello stomaco o di quello a livello della barriera ematoencefalica (Leenders et al. 1986). Queste alterazioni dovute alla presenza in circolo di aminoacidi provenienti dalla dieta spiegano la estrema frequenza con cui si incontrano difficoltà nella gestione della terapia antiparkinsoniana nelle fasi postprandiali della giornata. Da un punto di vista clinico questi fattori che influenzano l'assorbimento della levodopa appaiono poco evidenti nelle fasi iniziali di malattia quando la levodopa anche se assorbita in quantità variabili ed eventualmente ridotte viene in ogni caso immagazzinata negli storage intracellulari delle residue cellule dopaminergiche e poi rilasciata sua richiesta. Questi storage sappiamo essere così ancora efficienti che talvolta gli effetti clinici della sospensione della terapia non si dimostrano appieno neppure a distanza di 15 giorni (vedi lo studio ELLE-DOPA) tanto che è stata ipotizzata la necessità di eseguire wash-out di 30-45 giorni nei pazienti in fase iniziale di malattia se si vuole essere sicuri di osservare le reali condizioni basali. Da questo si comprende che la ridotta biodisponibilità di una singola dose in quelle fasi risulta essere completamente priva di riflessi clinici. Quando poi, con il progredire della malattia, la perdita di fibre dopaminergiche aumenta considerevolmente e la capacità di immagazzinamento si riduce quasi a zero, ed il miglioramento clinico successivo ad ogni singola somministrazione va in parallelo

con la concentrazione plasmatica della levodopa, tutti i fattori che influenzano l'assorbimento di una singola dose diventano clinicamente evidenti producendo il mancato effetto della dose.

Riferimenti Bibliografici

Travagli RA, Hermann GE, Browning KN, Rogers RC. Brainstem circuits regulating gastric function. *Annu Rev Physiol* 2006;68:279–305.

Szurszewski JH. Physiology of mammalian prevertebral ganglia. *Annu Rev Physiol* 1981;43:53–68.

Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rub U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006a;21:2042–2051.

Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006b;396:67–72.

Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord*. 2008 Jun 15;23(8):1065-75.

Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:107–116.

Nutt JG. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levodopa. *Mov Dis Vol. 23, Suppl. 3*, 2008, pp. S580–S584.

Goetze O, Nikodem AB, Wiezcorek J, Banasch M, Przuntek H, Mueller T, Schmidt WE, Woitalla D. Predictors of gastric emptying in Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2006 May;18(5):369-75.

Thor P, Lorens K, Tabor S, Herman R, Konturek JW, Konturek SJ. Dysfunction in gastric myoelectric and motor activity in Helicobacter pylori positive gastritis patients with non-ulcer dyspepsia. *J Physiol Pharmacol* 1996;47:469–476.

Hamlet A, Thoreson AC, Nilsson O, Svennerholm AM, Olbe L. Duodenal Helicobacter pylori infection differs in cagA genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1999;116:259–268.

Kurlan R, Nutt JG, Woodward WR, et al. Duodenal and gastric delivery of levodopa in parkinsonism. *Ann Neurol* 1988;23:589–595.

Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TR, et al. Helicobacter pylori stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo. *Gut* 1994;35:179–185.

Kankkunen T, Huupponen I, Lahtinen K, et al. Improved stability and release control of levodopa and metaraminol using ionexchange fibers and transdermal iontophoresis. *Eur J Pharm Sci* 2002;16:273–280.

Pierantozzi M, Pietroiusti A, Galante A, Sancesario G, Lunardi G, Fedele E, Giacomini P, Stanzione P. Helicobacter Pylori-induced reduction of acute levodopa absorption in Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 2001; 50 (5): 686-687.

Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L, Galati S, Stefani A, Lunardi G, Fedele E, Sancenario G, Bernardi G, Bergamaschi A, Magrini A, Stanzione P, Galante A. Helicobacter pylori eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 2006; 66(12): 1824-29.

Lee WY, Yoon WT, Shin HY, Jeon SH, Rhee P-L. Helicobacter Pylori Infection and Motor Fluctuations in Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders* Vol. 23, No. 12, 2008, pp. 1696-1700.

Miyaji H, Azuma T, Ito S, et al. The effect of Helicobacter pylori eradication therapy on gastric antral myoelectrical activity and gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1303-1309.

Baruzzi A, Contin M, Riva R, et al. Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:527- 537.

Leenders KI, Poewe WH, Palmer AJ, et al. Inhibition of L- (19F)-fluorodopa uptake into human brain by amino acids demonstrated by positron emission tomography. *Ann Neurol* 1986;20:258-262.

Farmacocinetica e fluttuazioni motorie e non motorie

Fabrizio Stocchi,

Dipartimento di Neurologia, IRCCS San Raffaele, Roma, Italy

1. Introduzione

In termini estremamente esemplificativi, la malattia di Parkinson (MP) è caratterizzata dalla carenza di dopamina a livello del nucleo striato e della *substantia nigra*. Da un punto di vista terapeutico, i farmaci che stimolano il sistema dopaminergico sono utili nel ridurre temporaneamente i sintomi motori (tremore, rigidità e bradicinesia) della malattia. La levodopa, precursore che viene convertito in dopamina una volta raggiunto il sistema nervoso centrale, è il più potente farmaco dopaminergico disponibile; prima o poi, tutti i pazienti affetti da MP devono ricorrere alla levodopa per controllare i propri sintomi. Sfortunatamente, la maggioranza dei pazienti che risponde alla levodopa sviluppa complicanze motorie durante la terapia a lungo termine. Queste complicanze comprendono sia fluttuazioni motorie, cioè marcate oscillazioni tra stato di immobilità (OFF) e mobilità (ON), sia movimenti involontari, come discinesie (di picco o difasiche) e distonie (di picco o del mattino) sia fluttuazioni non motorie come dolore, ansia, attacchi di panico, depressione, confusione mentale, crisi respiratorie, problemi urinari, sudorazione e altre (Tabella III).

Tabella III. Complicanze motorie e non motorie in corso di terapia dopaminergica

Fluttuazioni motorie	Movimenti involontari
Fluttuazioni motorie on/off Alternanza di periodi, non prevedibili, di risposta piena e di risposta parziale o nulla alla levodopa Deterioramento di fine dose (<i>wearing off</i>) Acinesia al risveglio Periodi prevedibili di risposta parziale o nulla alla levodopa Freezing Brusca e repentina incapacità di iniziare movimenti volontari, in particolare il cammino	Discinesia Movimento anormale e scoordinato dei muscoli volontari (scheletrici). Distonia Contrazioni involontarie, protratte, che causano movimenti di torsione ripetitivi, spesso dolorosi che costringono ad assumere posture anormali o bizzarre. Fluttuazioni non motorie Dolore, attacchi di panico, ansia, sudorazione, irritabilità, depressione, confusione mentale, tenesmo, urgenza minzionale, crisi respiratorie, cambio del tono di voce.

Le complicanze emergono gradualmente dopo mesi o anni di trattamento con levodopa; nel tempo possono diventare molto debilitanti e difficili da controllare con i trattamenti farmacologici. La patogenesi delle alterazioni della trasmissione dopaminergica, che costituisce la base delle complicanze motorie sviluppate a seguito della terapia prolungata con levodopa, è nota solo in parte. Studi condotti su modelli animali fanno ritenere che le variazioni farmacocinetiche dovute alle diverse modalità di assunzione del farmaco provochino un'alterazione della funzione dei gangli della base, con modificazioni della plasticità recettoriale, caratterizzate generalmente da fenomeni di tolleranza e sensibilizzazione (*reverse tolerance*).

2. Fluttuazioni motorie e movimenti involontari levodopa-correlati

Le fluttuazioni motorie e le discinesie-distonie osservate nei pazienti affetti da MP traggono origine da cause legate sia alla farmacocinetica, sia alla farmacodinamica della levodopa. Infatti, nei primi anni di trattamento con levodopa, nelle fasi iniziali della malattia, i pazienti parkinsoniani godono di una buona motricità, che si protrae ben oltre il tempo di permanenza del farmaco nel sangue, che è di alcune ore. Con il proseguimento della terapia, tuttavia, questo tempo di efficacia clinica si accorcia sempre più, nonostante la farmacocinetica della levodopa non registri variazioni nel corso degli anni. Compaiono i primi movimenti involontari, di tipo difasico, che con il passare del tempo tendono ad accompagnare l'intero periodo di motricità (ON) del paziente.

Inoltre, si vengono progressivamente a determinare due livelli plasmatici critici, uno che indica la soglia della motricità e uno che indica quella dei movimenti involontari. Queste due soglie delimitano un intervallo di concentrazione plasmatica che può essere definito "finestra terapeutica". Nei pazienti in stato avanzato di malattia, le due soglie sono molto vicine e la finestra terapeutica diviene strettissima, tanto che questi pazienti alternano fasi di buona motricità con movimenti involontari a fasi di totale acinesia parkinsoniana.

Al restringimento della finestra terapeutica contribuiscono non solo elementi legati alla farmacocinetica e alla fisiopatologia della malattia, ma soprattutto fenomeni dinamici.

Infatti, la soglia di risposta motoria non varia consistentemente nel corso della malattia, mentre si accorcia la durata d'effetto del farmaco e si abbassa significativamente la soglia delle discinesie.

Studi approfonditi hanno mostrato che in realtà fluttuazioni motorie e non motorie sono presenti anche nelle fasi iniziali della terapia con levodopa ma non sono clinicamente evidenti. Va sottolineato che spesso le prime ad emergere sono proprio le fluttuazioni non motorie. Fenomeni di ansia, depressione, vaghi dolori, possono comparire durante la giornata e poi svanire pur senza essere accompagnate da chiari cambiamenti nelle performances motorie.

La diagnosi del Wearing OFF

Il fenomeno del Wearing OFF è la complicanza motoria più precoce e più frequente nei pazienti parkinsoniani. Wearing OFF vuol dire "finire" "esaurirsi" e il

termine fu ripreso proprio dal modo in cui i pazienti descrissero le prime volte la sensazione dell'esaurirsi dell'effetto della dose di levodopa. Il fenomeno viene definito come "il riemergere dei sintomi dopo una somministrazione di levodopa, sintomi che poi regrediscono quando una seconda dose viene assunta". In effetti il fenomeno è correlato con la farmacocinetica della levodopa ma anche alla sua farmacodinamica, così nei primi periodi di terapia il Wearing OFF appare dopo un tempo più lungo rispetto alla farmacocinetica della levodopa. Il riconoscimento del wearing OFF non è sempre semplice anche perché può essere caratterizzato da sintomi diversi motori e non motori. Per questo motivo un gruppo di esperti ha stilato un questionario che somministrato al paziente aiuta a riconoscere il Wearing OFF.

Farmacocinetica della Levodopa

La Levodopa è un aminoacido largo neutro sintetizzato dalla L-tirosina grazie all'enzima tirosina idrossilasi. La levodopa viene convertita in dopamina dalla dopa decarbossilasi. La tirosina idrossilasi è un enzima molto specifico e si trova soltanto nel cervello, nei gangli simpatici e nelle surrenali. Al contrario la dopa decarbossilasi è un enzima molto diffuso e poco specifico. La levodopa può inoltre essere trasformata in 3-O-metildopa dall'enzima catecol-O-metiltransferasi presente soprattutto nel fegato e nei globuli rossi. La levodopa viene assorbita principalmente nell'intestino tenue prossimale e raggiunge il torrente ematico grazie ai carrier attivi di barriera non saturabili. Dopo l'assorbimento la levodopa viene quasi completamente metabolizzata e soltanto 1% viene escreto con le urine ed il 2% con le feci. Il picco plasmatico (C-max) variabile da 0.25 a 2.5 microgrammi/ml viene ottenuto dopo 30 ai 120 minuti dalla somministrazione orale di 1 g di levodopa. L'emivita è di 1-1.75 ore. La levodopa non si lega alle proteine e quindi ciò che può influenzare parte libera e parte legata non ha alcuna rilevanza clinica. La farmacocinetica della levodopa può essere influenzata da diversi fattori di tipo endogeno esogeno e iatrogeno. Lo svuotamento gastrico, talvolta alterato nel paziente affetto da Morbo di Parkinson, ed i fattori che lo regolano (assunzione di cibo, interazione con farmaci) rappresentano un elemento critico dell'assorbimento influenzando in misura determinante la farmacocinetica della levodopa e quindi la risposta clinica. Infatti il rallentato transito gastrico può ridurre la quota di levodopa biodisponibile in quanto la levodopa non viene assorbita a livello gastrico e quindi la levodopa stessa rimane "imprigionata" nello stomaco. I diversi alimenti possono influenzare la farmacocinetica della levodopa influenzando lo svuotamento gastrico. Alcuni farmaci possono indirettamente interferire con la levodopa aumentandone la disponibilità (alcuni antibiotici, procinetici) o diminuendola (anticolinergici, tamponanti gastrici). Soluzioni orali di levodopa possono migliorare l'assorbimento ma tale possibilità risulta limitata dalle caratteristiche di scarsa solubilità acquosa e degradabilità in soluzione della levodopa. La levodopa esterificata è molto più solubile e ha un profilo farmacocinetico migliore delle classiche preparazioni orali in quanto riesce a passare rapidamente lo stomaco. La quantità di levodopa presente nel sangue è fortemente influenzata dalla presenza degli inibitori della dopa-decarbossilasi carbidopa e benserazide che però non ne modificano l'emivita. Gli inibitori delle COMT oltre a limitare il catabolismo periferico della levodopa ne aumentano l'e-

mivita e l'AUC. Le formulazioni oggi disponibili di levodopa contengono l'inibitore DDC ma è anche disponibile una formulazione contenente l'inibitore COMT entacapone.

Come somministrare la Levodopa

Sono ormai 40 anni che la levodopa viene utilizzata nella terapia della malattia di Parkinson. Era infatti il 1968 quando Hornykiewicz e Birkmayer somministravano a pazienti resi immobili dalla malattia l'amminoacido "magico". Gli entusiasmati risultati ottenuti fecero passare in secondo piano un problema fondamentale per tutti i farmaci ovvero il corretto modo di somministrazione. Infatti i tempi e i modi di somministrazione dei farmaci vengono decisi in base alla farmacocinetica degli stessi, alla loro azione farmacologica (bloccanti enzimatici) alla loro capacità di legarsi ai recettori. Per la levodopa tutto questo non è stato considerato, il farmaco venne somministrato tre volte al giorno (colazione, pranzo, cena) ad intervalli di circa 6 ore senza considerare che l'emivita della levodopa è di circa 90 minuti. Questo peccato originale ancora oggi non è stato espriato e tuttora non ci sono indicazioni chiare su come la levodopa andrebbe somministrata. Sappiamo però che la somministrazione di levodopa con lunghi intervalli determina livelli plasmatici molto oscillanti che risultano in una stimolazione pulsatile dei recettori post-sinaptici. Nutt ha dimostrato che fluttuazioni nelle performances motorie appaiono già dalle prime somministrazioni del farmaco ma grazie alla risposta di lunga durata (LDR) del farmaco e alla minima differenza tra ON e OFF queste fluttuazioni sono irrilevanti dal punto di vista clinico. Zappia e Quattrone hanno evidenziato che la LDR della levodopa è in grado di mantenere una buona risposta terapeutica per molte ore anche dopo una singola somministrazione del farmaco. Se questo è vero per l'efficacia clinica resta il fatto che i gangli della base ricevono una stimolazione pulsatile che con il passare del tempo potrebbe causare una alterazione dei meccanismi postsinaptici e quindi la comparsa dei movimenti involontari e all'accorciamento del tempo di durata della levodopa. Questo indubbiamente accade nell'animale da esperimento con grave denervazione dopaminergica. Nel paziente parkinsoniano questo processo di adattamento plastico dei gangli della base potrebbe prendere più tempo ma di certo accade. Infatti dopo un periodo di tempo variabile da mesi a pochi anni i pazienti trattati con levodopa standard ad intervalli di sei sviluppano complicanze motorie. L'ELLEDOPA study ha dimostrato che circa il 18% dei pazienti trattati con 200 mg di levodopa tre volte al giorno già dopo 9 mesi avevano discinesie e il 24% wearing OFF. Se questo sarebbe successo anche somministrando la stessa quantità di levodopa distribuita diversamente nell'arco della giornata non ci è dato di saperlo certo è che nella scimmia la levodopa data quattro volte (QID) al giorno induce meno discinesie della levodopa data due volte al giorno e la levodopa QID combinata con ICOMT ancora meno. Tutto ciò ci deve far riflettere e ritengo sia giunto il momento dopo 40 anni di riconsiderare il modo di somministrare il farmaco più efficace nella cura della malattia di Parkinson. Ma deve anche farci riflettere sul fatto che le fluttuazioni motorie sono molto più precoci di quanto siamo abituati a pensare.

References

- Adler CH (2002) Relevance of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 58:S51-56.
- Fabbrini G, Juncos J, Mouradian MM, Serrati C, Chase TN (1987) Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 21:370-376.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K (2004) Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351:2498-2508.
- Gordin A, Kaakkola S, Teravainen H (2004) Clinical advantages of COMT inhibition with entacapone - a review. *J Neural Transm* 111:1343-1363.
- Hoehn MM (1992) The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurol Clin* 10:331-339. Review.
- Mercuri NB, Bernardi G (2005) The 'magic' of L-dopa: why is it the gold standard Parkinson's disease therapy? *Trends Pharmacol Sci* 26:341-344.
- Nutt JG (1987) On-off phenomenon: relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ann Neurol* 22:535-540.
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodriguez M, Olanow CW (2000) The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 55:S13-20; discussion S21-13.
- Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonucelli U, Damier P, De Yebenes J, Gershanik O, Guttman M, Grandas F, Hallett M, Hornykiewicz O, Jenner P, Katsenschlager R, Langston WJ, LeWitt P, Melamed E, Mena MA, Michel PP, Mytilineou C, Obeso JA, Poewe W, Quinn N, Raisman-Vozari R, Rajput AH, Rascol O, Sampaio C, Stocchi F (2004) Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: Current controversies. *Mov Disord* 19:997.
- Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, Hughes K, Larsen JP, LeWitt P, Oertel W, Quinn N, Sethi K, Stocchi F. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord*. 2005 Jun;20(6):726-33.
- Stocchi F, Olanow CW (2004) Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 62:S56-63.
- Zappia M, Oliveri RL, Montesanti R, Rizzo M, Bosco D, Plastino M, Crescibene L, Bastone L, Aguglia U, Gambardella A, Quattrone A (1999) Loss of long-duration response to levodopa over time in PD: implications for wearing-off. *Neurology* 52:763-767.

Evidenze sulla razionale somministrazione di Levodopa

Giovanni Abbruzzese

Centro per la Malattia di Parkinson ed i Disordini del Movimento Dipartimento di Neuroscienze - Università di Genova

Introduzione

Ad oltre 40 anni dalla sua introduzione [1] la levodopa (LD) rimane il farmaco più importante ed efficace nel trattamento della malattia di Parkinson (MP). La LD, infatti, ha rivoluzionato la terapia sintomatica della MP riducendo l'entità dei disturbi motori, migliorando l'autonomia e la qualità di vita dei pazienti ed incrementandone l'aspettativa di vita. Nessun altro trattamento anti-parkinsoniano è in grado d'indurre analoghi benefici e la LD è, tuttora, considerato il "gold standard" della terapia farmacologica [2]. Tuttavia il trattamento cronico con LD si associa alla progressiva comparsa di complicanze (fluttuazioni motorie e discinesie) che sono presenti in quasi il 50% dei pazienti dopo 5 anni di terapia [3] e possono addirittura iniziare pochi mesi dopo l'introduzione della LD [4]. Tali complicanze sono così rilevanti che, unitamente alla non dimostrata ipotesi che la LD risulti tossica per i neuroni della sostanza nera, hanno condizionato lo sviluppo di una vera e propria "levodopa-fobia" [5]. Lo studio ELLEDOPA [4] ha dimostrato che la LD non accelera la progressione della MP, ma anzi induce un beneficio clinico dose-dipendente, anche se le dosi più elevate (≥ 600 mg) costituiscono un fattore di rischio per lo sviluppo di fluttuazioni (*wearing-off*) e discinesie. Tuttavia, nessuno studio clinico ha analizzato il modo ottimale di somministrare la LD al fine di potenziarne l'efficacia e ridurre le complicanze.

Effetti della somministrazione di Levodopa

I neuroni dopaminergici della sostanza nera (*pars compacta*) liberano dopamina (DA) con due modalità: 1. "tonicamente" (in modo casuale ed indipendente dal movimento) con volume-diffusione ai recettori D1 striatali; 2. "fasicamente" (in risposta a stimoli nuovi) con liberazione di elevate quantità per i recettori D1-D2 sinaptici, ma con un efficace meccanismo di *reuptake*. Queste modalità garantiscono il mantenimento di livelli costanti di DA. Attraverso tali meccanismi si ottiene la stabilizzazione del *network* dei gangli della base che si altera, invece, con la denervazione dopaminergica tipica della MP. I meccanismi fisiopatologici che sottendono lo sviluppo delle complicanze motorie sono stati oggetto di numerosi studi. S'ipotizza che la progressiva degenerazione dei neuroni nigro-striatali comprometta la sintesi, accumulo e liberazione di DA e che l'impiego di una terapia dopaminergica sostitutiva altamente "pulsatile" determini modificazioni dei recettori post-sinaptici. È opinione diffusa che una stimolazione recettoriale più continua ("*continuous do-*

paminergic stimulation", CDS) possa ridurre le complicanze motorie [6]. Tuttavia, il razionale scientifico della CDS non si associa ad altrettanto solide evidenze cliniche. La farmacologia della LD è complessa. La sua breve emivita plasmatica (circa 90 minuti) e la dipendenza della sintesi di DA striatale dall'apporto esterno di LD rendono i fattori farmacocinetici (alterazioni dell'assorbimento e variabilità della distribuzione encefalica) importanti ai fini della risposta clinica [7]. Inoltre, la farmacodinamica della LD si modifica nel tempo e la risposta clinica riflette diverse modificazioni funzionali [7]. La somministrazione di LD induce una risposta di "lunga-durata" (LDR) che si sviluppa nel corso di giorni/settimane ed è dipendente dalla frequenza ed entità della dose di LD [8-9]. Tale risposta è in grado d'indurre un beneficio clinico "tonico" nelle fasi iniziali di malattia. Tuttavia, nelle fasi più avanzate la LDR si dimostra inadeguata a controllare i sintomi della MP perché emerge una risposta di "breve-durata" (SDR), con un profilo temporale sostanzialmente analogo a quello della concentrazione plasmatica di LD. La progressiva riduzione della SDR [10] o, alternativamente, la sua aumentata ampiezza [11] condizionerebbero la comparsa delle fluttuazioni motorie. La teoria della CDS è senza dubbio attraente; tuttavia occorre ricordare che anche l'infusione continua di LD (o di apomorfina) si associa a fenomeni "off" [12]. In altre parole, è indubbio che la somministrazione intermittente di LD non riproduce il fisiologico pattern di scarica dei neuroni dopaminergici nigrali, ma la LD deve in ogni caso essere trasformata in DA per cui una modalità di somministrazione continua di LD non comporta necessariamente una stimolazione continua dei recettori. La pratica clinica d'iniziare la somministrazione di LD con una dose di 100/25 mg 2-3 volte al dì s'ispira all'idea di ottenere un controllo clinico soddisfacente con la minima dose efficace. Tale pratica, tuttavia, è basata su esperienze aneddotiche prive di supporti scientifici validati. Di fatto, questo tipo di somministrazione non sostituisce la DA striatale in modo fisiologico, ma produce livelli fluttuanti plasmatici e striatali ed al momento mancano dati sul numero e l'intervallo ottimale delle somministrazioni. Inoltre, solitamente non si tiene conto del peso corporeo [13] e non si esprime la dose in mg/kg. Molte questioni, inoltre, rimangono aperte circa per quanto tempo della giornata (24 ore) debba essere svolta una stimolazione dopaminergica e se la CDS comporti lo sviluppo di una "tolleranza" [14].

Le strategie terapeutiche

In ogni caso, il dibattito sulle basi fisiopatologiche delle fluttuazioni motorie ha suggerito due possibili diverse strategie terapeutiche. La prima si basa sul tentativo "farmacocinetico" di prolungare l'azione d'ogni singola dose di LD modificandone l'assorbimento. Non essendo stato efficace al riguardo l'uso di formulazioni "ritardo" di LD [15], quest'obiettivo viene perseguito con la manipolazione del metabolismo della LD tramite farmaci inibitori delle catecol-o-metiltransferasi (COMT) e delle monoamino-ossidasi tipo B (MAO-B). Un approccio più diretto si basa sulla somministrazione continua di LD per via intraduodenale (duodopa) [16], sull'infusione intestinale di LD metil-estere [17] o sull'infusione di DA-agonisti quali l'apomorfina. L'inibizione MAO-B aumenta la concentrazione di DA nell'encefalo bloccando il *reuptake* sinaptico con incremento del tempo "on", miglioramento della qualità della vita e, forse, rallentamento progressione di malattia [18-

19]. Numerosi studi in pazienti "fluttuanti" hanno dimostrato che entrambi i COMT-inibitori, sia entacapone [20] sia tolcapone [21], sono in grado di ridurre il tempo in "off" di circa il 30% (120-205 minuti/die) con un risparmio della dose totale di LD tra il 10-30% (100-150 mg/die). Più recentemente, lo studio multicentrico "FIRST-STEP" [22] ha dimostrato, nei pazienti in fase iniziale di MP, che l'associazione LD/carbidopa/entacapone è in grado di ottenere un miglior controllo sintomatologico (ed un miglioramento della qualità di vita) rispetto alla tradizionale somministrazione di levodopa/carbidopa, senza incrementare l'incidenza di fluttuazioni e discinesie. Lo studio a lungo termine attualmente in corso ("STRIDE-PD") potrà chiarire se una stimolazione più continua con l'utilizzo precoce di levodopa/entacapone può ridurre il rischio di complicanze motorie. Un secondo approccio, più di tipo farmacodinamico, è finalizzato a migliorare le brusche cadute della concentrazione di DA correlate alla fase "off" della funzione motoria. Tuttavia, al momento le strategie per incrementare la LDR risultano solo sperimentali. Analogamente, tra gli approcci in fase di sperimentazione vanno ricordati: la somministrazione di LD transcutanea (LD metil-estere), e lo sviluppo dei c.d. "dopamine pro-drugs" finalizzati ad aumentare la biodisponibilità della LD o la permeabilità di barriera della DA.

Conclusioni

La risposta massimale alla LD sembra continuare nel tempo [23] e le complicanze motorie appaiono non tanto un riflesso delle proprietà intrinseche della LD, quanto piuttosto un correlato delle modalità della sua somministrazione. Ottimizzare le modalità di somministrazione ed identificare meccanismi atti a mantenere più a lungo la LDR rappresentano, quindi, obiettivi importanti della ricerca farmacologica. La realizzazione di un trattamento con LD senza lo sviluppo di fluttuazioni motorie costituirebbe un traguardo importante per i pazienti con MP. Tuttavia, alcune considerazioni al riguardo s'impongono: 1. la somministrazione continua di LD potrebbe essere limitata dallo sviluppo di "tolleranza" e "desensibilizzazione" recettoriale, oltre al rischio di complicanze psichiche; 2. il peggioramento della disabilità e della qualità di vita dei pazienti con MP è spesso legato alla comparsa o accentuazione di disturbi (instabilità posturale, *freezing*, demenza) non responsivi al trattamento sostitutivo dopaminergico [24], mentre l'effetto dei farmaci antiparkinsoniani sembra sostanzialmente conservato [25].

Bibliografia

- [1] Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967;276:374-379.
- [2] Rascol O, Goetz C, Koller W et al. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 2002;359:1589-1598.
- [3] Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16:448-458.
- [4] Fahn S, Oakes D, Shoulson I et al. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-2508.
- [5] Kurlan R. "Levodopa phobia": a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:923-924.
- [6] Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine receptor stimulation in the treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006;5:677-687.
- [7] Nutt JG, Holford NHG. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 1996;39:561-573.
- [8] Zappia M, Colao R, Montesanti R et al. Long-duration response to levodopa influences the pharmacodynamics of short-duration response in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997;42:245-248.
- [9] Zappia M, Olivieri RL, Bosco D et al. The long-duration response to L-dopa in the tyreatment of PD. *Neurology* 2000;54:1910-1915.
- [10] Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL et al. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms. Part I. *Ann Neurol* 1988;24:366-371.
- [11] Nutt JG, Carter JH, Lea ES, Sexton GJ. Evolution of the response to levodopa during the first 4 years of therapy. *Ann Neurol* 2002;51:686-693.
- [12] Nutt JG, Carter JH, Lea ES et al. Motor fluctuations during continuous levodopa infusions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:285-292.
- [13] Zappia M, Crescibene L, Arabia G et al. Body weight influences pharmacokinetics of levodopa in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:79-82.
- [14] Bonuccelli U, Del Dotto P, Lucetti C et al. Diurnal motor variations to repeated doses of levodopa in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:28-33.
- [15] Block G, Liss C, Reines S, et al. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol* 1997;37:23-27.
- [16] Nyholm D, Lewander T, Johansson A et al. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:63-73.
- [17] Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S et al. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol* 2005;62:905-910.
- [18] Rascol O, Melamed E, Oertel W et al. Rasagiline, as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, lasting effect in adjunct therapy with Rasagiline given once daily; study): a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947-954.

- [19] Olanow CW, Hauser R, Jankovic J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): Rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord* 2008 in press.
- [20] Stocchi F. Optimising levodopa therapy for the management of Parkinson's disease. *J Neurol* 2005;252 (Suppl4):43-48.
- [21] Antonini A, Abbruzzese G, Barone P et al. COMT inhibition with tolcapone in the treatment algorithm of patients with Parkinson's disease (PD): relevance for motor and non-motor features. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4:1-9.
- [22] Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G et al. on behalf of the FIRST-STEP Study Group. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008 in press.
- [23] Clissold BG, McColl CD, Reardon KR, Shiff M, Kempster PA. Longitudinal study of the motor response to levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:2116-2121.
- [24] Hely MA, Reid WG, Adena MA et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837-844.
- [25] Holford NH, Chan PL, Nutt JG et al. Disease progression and pharmacodynamics in Parkinson disease - evidence for functional protection with levodopa and other treatments. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2006;33:281-311.

Trattamento della Malattia di Parkinson in fase avanzata con Duodopa

Leonardo Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze – Università di Torino

Introduzione

La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa progressiva (con un esordio giovanile nel 10-20% dei casi) che interferisce notevolmente con il grado di autonomia del paziente. La terapia farmacologica consente un discreto controllo della sintomatologia durante i primi anni di malattia. Successivamente compaiono complicanze motorie dovute sia alla progressione della malattia, sia alla terapia farmacologica, per cui si verificano fluttuazioni motorie prevedibili e imprevedibili: il paziente può manifestare durante la giornata gravi fasi di blocco motorio nonostante la miglior terapia possibile. Inoltre, molto frequentemente compaiono movimenti involontari invalidanti che interferiscono con l'equilibrio e la deambulazione [1]. In questa fase di malattia la disabilità motoria diventa così grave che i pazienti richiedono assistenza anche continuativa. Buona parte dei problemi correlati alla terapia con la levodopa (il farmaco tuttora più efficace) è dovuta al fatto che l'unica via di somministrazione è quella orale; l'assorbimento irregolare del farmaco a livello intestinale limita la biodisponibilità cerebrale diminuendo la sua efficacia. La Duodopa è una nuova formulazione di levodopa per infusione intestinale continua [2, 3], innovativa per due motivi principali: 1) permette di erogare la levodopa in modo continuo, direttamente a livello intestinale attraverso una gastrostomia percutanea (PEG); 2) la nuova formulazione di levodopa consiste in una soluzione gelificata, contenuta in una cartuccia da 100 cc, con una elevata quantità di farmaco in un piccolo volume (la levodopa è scarsamente solubile in acqua). La cartuccia viene inserita in un sistema di infusione portatile e maneggevole, collegato alla PEG attraverso un sondino che consente di erogare il farmaco in modo continuo.

La Duodopa è indicata nel trattamento della malattia di Parkinson idiopatica in stadio avanzato responsiva alla levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e discinesie, quando le combinazioni disponibili di farmaci antiparkinsoniani non danno più risultati soddisfacenti. Tale procedura terapeutica può essere indicata anche in pazienti che abbiano superato i 70 anni, in buone condizioni generali e non affetti da gravi patologie internistiche o significativo deterioramento cognitivo.

La terapia con Duodopa non è indicata in pazienti affetti da sindromi parkinsoniane atipiche non responsive ai farmaci dopaminergici.

Procedura

È necessario un esito positivo del test di risposta clinica alla Duodopa, somministrata attraverso un sondino naso-duodenale provvisorio (periodo test) prima dell'esecuzione della PEG. Per la terapia a lungo termine, il gel viene somministrato

con una pompa portatile direttamente nel duodeno tramite un sondino permanente posizionato attraverso gastrostomia endoscopica percutanea (PEG); il sistema di infusione è quindi costituito dalla pompa portatile, da un sondino transaddominale esterno e da un sondino intestinale interno. Il trattamento con Duodopa può essere sospeso in qualsiasi momento estraendo il sondino e lasciando cicatrizzare la ferita. La dose di Duodopa (in monoterapia e senza l'utilizzo di farmaci per via orale) deve essere aggiustata per ottenere una risposta clinica ottimale nel singolo paziente; lo scopo è quello di aumentare i periodi di "ON" funzionale durante il giorno, riducendo il numero di episodi "OFF" e di periodi "ON" accompagnati da discinesie invalidanti.

La Duodopa viene somministrata in monoterapia; tuttavia, quando necessario, altri farmaci antiparkinsoniani potrebbero essere assunti contemporaneamente.

La dose giornaliera totale di Duodopa è composta da tre dosi aggiustate individualmente: la dose bolo al mattino, la dose di mantenimento continua ed eventuali dosi bolo extra.

- 1) Dose mattutina: la dose bolo mattutina è somministrata tramite la pompa per raggiungere rapidamente il livello di dosaggio terapeutico (entro 10-30 minuti). La dose mattutina totale è abitualmente di 5-10 ml, corrispondenti a 100-200 mg di levodopa. La dose mattutina totale non dovrebbe superare i 15 ml (300 mg di levodopa).
- 2) Dose di mantenimento continua: la dose deve essere calcolata sulla base dell'assunzione giornaliera precedente di levodopa del paziente. La dose di mantenimento continua viene aggiustata individualmente e di solito è di 2 – 6 ml/ora (40-120 mg di levodopa/ora). In casi eccezionali, può essere necessaria una dose più elevata.
- 3) Dosi bolo extra: da somministrare quando necessario, se il paziente diventa ipocinetico nel corso della giornata. La dose extra deve essere aggiustata individualmente ed è normalmente di 0,5-2,0 ml. In rari casi, può essere necessaria una dose più elevata. Se la necessità di dosi bolo extra supera le 5 al giorno, deve essere aumentata la dose di mantenimento. Dopo l'impostazione della dose iniziale, devono essere effettuati aggiustamenti precisi della dose bolo mattutina, della dose di mantenimento e delle dosi bolo extra nell'arco di qualche settimana. Di solito l'infusione continua di Duodopa viene eseguita per 12-14 ore durante il giorno e viene sospesa durante la notte. I risultati sono mediamente positivi [4, 5, 6] poiché si ottiene il miglioramento dei blocchi motori, dei movimenti involontari e soprattutto della qualità della vita in pazienti in fase molto avanzata di malattia. La Duodopa rappresenta pertanto di una ulteriore opzione terapeutica che si aggiunge a quelle già consolidate (terapie farmacologiche tradizionali, infusione sottocutanea di apomorfina, intervento di neurostimolazione) per pazienti parkinsoniani in fase avanzata accuratamente selezionati. Gli aspetti negativi della procedura terapeutica con Duodopa sono principalmente due: l'elevato costo della terapia e l'eventuale malfunzionamento del sistema (dislocazione/occlusione del sondino) risolvibile con varie procedure a seconda del tipo di malfunzionamento.

Bibliografia

- 1) Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16:448-458.
- 2) Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:216-23.
- 3) Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesia in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2006;6:1403-1411.
- 4) Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, Dal Fante M, Lopiano L, Pezzoli G. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1145-9.
- 5) Antonini A, Mancini F, Canesi M, Zangaglia R, Isaias IU, Manfredi L, Pacchetti C, Zibetti M, Natuzzi F, Lopiano L, Nappi G, Pezzoli G. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2008;5(3-4):244-6. Epub 2008 Mar 6.
- 6) Nyholm D, Lewander T, Johansson A, Lewitt PA, Lundqvist C, Aquilonius SM. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol*. 2008 Mar-Apr;31(2):63-73.

Sonno e Parkinson

Claudio Pacchetti,

U.O. Parkinson e Disordini del Movimento, IRCCS Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia

Negli ultimi anni è cresciuta la consapevolezza dell'importanza clinica dei disturbi del sonno nella Malattia di Parkinson (MP) come della loro fisiopatologia, forse condivisa da altri disturbi "non motori" tipici delle fasi avanzate, quali quelli psichiatrici e cognitivo-comportamentali, ad alto impatto "ecologico" sulla persona, sulla famiglia e sull'organizzazione sanitaria in generale.

Tra i sintomi "non motori", i disturbi del sonno rivestono certamente un ruolo molto importante per la loro frequenza, sono rivelatori di possibili patologie associate (comorbidità) e spesso si accentuano con l'aggravamento delle condizioni di malattia contribuendo allo scadimento della qualità di vita del paziente e del "bed partner"ⁱⁱ. La prevalenza di disturbi del sonno nella Malattia di Parkinson, compresi nella loro generalità, varia dal 40% al 90%^{iii,iv}.

Alcune parasonnie REM come il "REM Behaviour Disorder" (RBD), precedono talvolta di anni l'esordio dei sintomi motori e sono attualmente interpretate come fattori predittivi diagnostici^{v,vi}.

Il sonno nella malattia di Parkinson è alterato non solo in termini di *quantità* (insonnia, eccessiva sonnolenza diurna) ma anche di *qualità* (parasonnie) come sarà descritto di seguito.

In tabella 1 è riportata una classificazione dei disturbi del sonno più frequentemente riscontrati dai pazienti con Malattia di Parkinson.

TABELLA 1. Disturbi del sonno più comuni nella Malattia di Parkinson

Insonnia Iniziale e di Mantenimento

Disturbi motori correlati alla malattia

Sindrome delle Gambe Senza Riposo (Restless Legs Syndrome- RLS)

Disturbo ansioso-depressivo

Disturbi urinari

Disturbi respiratori (Obstructive Sleep Apnea Syndrome-OSAS)

Movimenti periodici degli arti (Periodic Limb Movements-PLMs)

Parasonnie REM e NREM

Sogni vividi, incubi

Rapid Eye Movement (REM) Sleep Behaviour Disorder (RBD)

Somniloquio

Risvegli confusionali

Ipersonnia (Eccessiva Sonnolenza Diurna e Attacchi Improvvisi di Sonno)

Disturbo respiratorio in sonno

PLMs/RLS

INSONNIA INIZIALE E DI MANTENIMENTO

L'insonnia, intesa come difficoltà all'addormentamento e frequenti risvegli notturni, è riportata in circa il 30% dei pazienti^{3,4}. Il ricorso all'uso di farmaci ipno-induttori sembra essere significativamente più alto nei pazienti con MP rispetto ai soggetti di controllo di pari età e sesso^{vii}. Le cause dell'insonnia possono essere molteplici, pertanto un'accurata anamnesi aiuterà a scoprire la corretta causa del disturbo, evitando così il ricorso, talora inopportuno ed inefficace, a farmaci ipnoinducenti.

a. DISTURBI MOTORI

Alcuni sintomi motori della malattia possono persistere durante il sonno e causare una frammentazione del sonno. Il *tremore* a riposo di solito scompare con l'esordio del sonno leggero ed è assente durante il sonno profondo. Il tremore può tuttavia ricomparire in caso di risveglio o di microrisvegli, di movimenti del corpo e nei cambiamenti di fase del sonno; infatti, può ricomparire durante il sonno REM sia all'esordio che alla fine dello stadio così come durante "bursts" di REMs^{viii}. La difficoltà all'addormentamento può dipendere dalla persistenza di fasi OFF come per il sopravvenire dell'*acinesia notturna* che impedisce al paziente di muoversi e girarsi nel letto con agilità; le *distonie*, spesso accompagnate da *crampi dolorosi* agli arti inferiori sono un'altra frequente causa di frammentazione del sonno. Il dolore è un sintomo comune nella MP e può derivare da cause primarie, legate alla patologia di base (fluttuazioni motorie OFF, *early morning dystonia*) o da comorbidità di natura osteoarticolare.

TRATTAMENTO

In caso di fluttuazioni motorie con fasi OFF notturne che impediscono l'addormentamento o frammentano il sonno, è possibile ricorrere a:

- **formulazioni solubili di levodopa a rapida azione (levodopa metilestere con carbidopa o levodopa con benserazide) al bisogno, nel corso della notte, in caso di risveglio;**
- **apomorfina in bolo sottocute al bisogno, nel corso della notte, in caso di risveglio;**
- **formulazione di levodopa+carbidopa a lento rilascio prima di coricarsi**
- **terapia locale con tossina botulinica nel caso di distonie dolorose ricorrenti agli arti inferiori**

b. SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO- "RESTLESS LEGS SYNDROME" (RLS)

La Restless Legs Syndrome (RLS) è un disturbo sensitivo-motorio correlato al sonno che nelle forme più gravi può pregiudicare seriamente la qualità di vita di chi ne soffre. La RLS si caratterizza per una strana sensazione di "fastidio" e a volte di vero e proprio "tormento" alle gambe associata ad un forte desiderio di muoverle. Questo senso d'irrequietezza interessa di solito entrambi gli arti inferiori, in particolare nella regione compresa tra il ginocchio e la caviglia e viene riferita come in-

terna e profonda. I sintomi compaiono e peggiorano durante il riposo e diventano particolarmente intensi la sera e la notte, provocando difficoltà all'addormentamento o interrompendo la continuità del sonno. Il paziente è costretto a muovere continuamente le gambe fra le coperte del letto, a compiere movimenti di "stiramento" o "di pedalamento" o a doversi alzare per camminare. Il movimento è l'unico rimedio all'attenuazione temporanea dei sintomi ma non appena il soggetto torna a coricarsi il "tormento" ricomincia, per poi ridursi alle prime ore del mattino. Un soggetto affetto da RLS ha difficoltà a addormentarsi o a mantenere la continuità del sonno notturno. La **diagnosi** di RLS è unicamente anamnestica e dipende dalla capacità del medico di verificare la presenza dei criteri diagnostici nel corso di una breve intervista (TAB.2) e, in parte, da quella del paziente di descrivere una sintomatologia spesso difficile da inquadrare. Nella Malattia di Parkinson diagnosticare una RLS è talora difficile considerato l'*overlapping* di sintomi motori che possono confondersi con la RLS come il *discomfort* agli arti inferiori correlato alle fasi OFF e l'*acatisia*^{ix}. Pochi studi sono stati condotti circa la reale prevalenza della RLS nella MP, rilevando una variabilità dal 7,9 %^x al 20,8%^{xi}. Rispetto ai soggetti con RLS idiopatica, i pazienti con MP e RLS sembrano avere una più bassa frequenza di familiarità, un'età d'esordio più elevata ed, a parità di severità del disturbo, la risposta al trattamento sembra essere più scarsa^{xii}. Inoltre, i pazienti con MP e RLS sembrano avere una più alta prevalenza di depressione^{10,xiii}. La polisonnografia eseguita nei pazienti con RLS mostra frequentemente la presenza di movimenti periodici degli arti (PLMs)^{xiv}. Studi recenti suggeriscono che nei pazienti con MP in fase avanzata, l'intervento di neurostimolazione (DBS) può migliorare la RLS del 84%.^{xv} Più recentemente, alcuni autori hanno riportato l'occorrenza di RLS in pazienti affetti da mutazione genetica *PINK1* e *Parkina*^{xvi,xvii}.

TAB.2 – Minimi criteri diagnostici di inclusione*

1. Desiderio di muovere gli arti, in genere associato a parestesie/disestesie
2. Irrequietezza motoria con necessità di muoversi per alleviare il disturbo, per esempio camminare, agitare, stirare le gambe.
3. Peggioramento dei sintomi con l'immobilità, sollievo con il movimento.
4. Variabilità circadiana con peggioramento dei sintomi alla sera e all'inizio della notte.

**International Restless Legs Syndrome Study Group, Mov Disord, 1995*

TRATTAMENTO

Il trattamento di scelta della RLS è rappresentato dalla terapia dopaminergica (dopamino agonisti o levodopa) che risulta molto efficace e ben tollerata.^{xviii,xix} La RLS come anche i PMLs, nella MP, può rispondere all'incremento posologico del trattamento con dopaminoagonisti, tuttavia è possibile che lo sviluppo di una tolleranza o il fenomeno dell'*augmentation*^{xx}, caratterizzato da una accentuazione dei sintomi della RLS, che possono comparire precocemente nel corso della giornata,

possono essere incrementati dall'aumento posologico, possono estendersi ad altri segmenti corporei (per esempio agli arti superiori) e possono aumentare i PLMs, comparando anche in veglia. La RLS è un fenomeno che viene spesso lamentato dai pazienti come "difficoltà ad addormentarsi" e pertanto interpretato erroneamente come insonnia e come tale trattato con farmaci antidepressivi. Diversi studi hanno rilevato che gli antidepressivi triciclici e i SSRI possono esacerbare o scatenare una RLS^{xxi, xxii}.

c. DISTURBO ANSIOSO- DEPRESSIVO

Dal 10% al 45% di pazienti con MP soffre di disturbi depressivi^{xxiii}. La depressione è una causa comune di alterazione del sonno notturno, determinando risveglio mattutino precoce, frammentazione del sonno e ridotta latenza del sonno REM^{xxiv}. Diversi studi hanno rilevato che i sintomi della depressione possono precedere lo sviluppo della malattia di Parkinson^{xxv,xxvi,xxvii}. L'ideazione suicidaria è un fenomeno che può comparire nella MP anche se le morti per suicidio sono rare^{xxviii,xxix}. I disturbi d'ansia sono comuni nella MP e sono considerati possibili fattori di rischio preclinico^{xxx,xxxi}, causano insonnia essendo correlati a pensieri intrusivi^{xxxii}.

TRATTAMENTO

La presenza di un disturbo d'ansia prevede l'uso di un ansiolitico. La scelta del farmaco antidepressivo deve considerare la possibile influenza sul sonno, sia positiva che negativa. La scelta dell'antidepressivo può prevedere il ricorso ai triciclici o agli SSRI, tenendo conto che queste categorie di farmaci potrebbero peggiorare o determinare l'insorgenza di REM Behaviour Disorder^{xxxiii,xxxiv,xxxv}.

d. DISTURBI URINARI

Nella Malattia di Parkinson, specie nelle fasi più avanzate, i disturbi urinari sono assai frequenti e rappresentano la principale causa di risveglio e quindi di frammentazione del sonno. I meccanismi dopaminergici giocano un ruolo centrale nel normale controllo vescicale e la loro disfunzione può comportare una iperattività detrusoriale. Il più comune disturbo urinario è rappresentato dalla nicturia, seguito da pollachiuria e urgenza minzionale^{xxxvi}. La situazione è resa ancor più problematica se il paziente si trova in fase OFF perché non riesce a raggiungere in tempo il bagno o addirittura non riesce ad alzarsi dal letto. Questo comporta talora il ricorso a misure preventive come l'uso del pannolone, del pappagallo o l'intervento di un familiare per accompagnare il paziente al bagno. La valutazione del disturbo va condotta dall'urologo e si avvale dell'esame urodinamico che fornisce informazioni quantitative sul ciclo della minzione. Bisogna comunque tener presente che tali pazienti sono per lo più persone anziane che potrebbero avere problemi urologici non collegati direttamente alla Malattia di Parkinson come, ad esempio, un prolasso vescicale nelle donne, e problemi prostatici nell'uomo. Lo studio urodinamico permette pertanto di identificare il tipo di disfunzione vescicale e selezionare i pazienti che potrebbero beneficiare di terapia anticolinergica.

TRATTAMENTO

La terapia sarà sintomatica una volta riconosciute le condizioni di base a carico dell'apparato urogenitale. La terapia farmacologica si avvale essenzialmente di farmaci anticolinergici (tolterodina) che sono in genere efficaci nel ridurre l'urgenza minzionale ma inefficaci sull'incontinenza urinaria^{xxxvii}.

e. DISTURBI RESPIRATORI SONNO RELATI

Disturbi respiratori durante il sonno sono stati descritti nella Malattia di Parkinson e comprendono apnee ostruttive, apnee centrali ed episodi di ipoventilazione^{xxviii,xxxix}. Il paziente può presentare anche di giorno, quando si trova in fase OFF, una respirazione irregolare, breve e veloce, a causa dell'acinesia. Nel corso del sonno possono comparire disturbi respiratori di cui il paziente spesso non è consapevole. La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) è presente fino al 40-50% dei pazienti con Malattia di Parkinson³⁰. L'OSAS è un disturbo caratterizzato dall'occorrenza di apnee nel sonno, generalmente nel contesto di russamento. Il ripetersi di apnee più volte nel corso della notte (almeno 30 volte in 5-6 ore di sonno) configura una condizione patologica. Si tratta di un'interruzione del respiro per più di 20 secondi dovuta all'occlusione delle vie aeree superiori. La rigidità, le discinesie del diaframma, l'insufficienza autonoma e i disordini dei meccanismi di controllo respiratorio possono ridurre la funzione dei muscoli respiratori e pertanto causare una disfunzione respiratoria restrittiva. Movimenti anomali della glottide o sopraglottide, tipo tremore o "stridor", secondario ad una iperattività pseudodistonica dei mm tiroaritenoidi compaiono prevalentemente nei parkinsonismi atipici^{xl} causando la chiusura intermittente delle vie aeree superiori che associata ad un aumento del tono delle vie aeree stesse, conduce ad un severo disturbo ostruttivo. L'occorrenza di un'apnea nel sonno determina un abbassamento del livello di ossigeno nel sangue, un aumento della pressione intratoracica, un alleggerimento del sonno (talora fino al risveglio). Questo comporta una frammentazione del sonno, con riduzione fino alla scomparsa delle fasi più profonde del sonno e conseguente sonnolenza diurna. La sindrome delle apnee ostruttive, oltre alle dirette conseguenze sulla qualità del sonno, può comportare, nel lungo periodo, complicanze cardio-polmonari anche severe. La diagnosi di Sindrome delle Apnee Ostruttive è confermata mediante registrazione polisonnografica nei laboratori di Medicina del Sonno oppure attraverso l'utilizzo più pratico ed ugualmente efficiente di apparecchi portatili.

TRATTAMENTO

Nelle forme più lievi, può essere raccomandato calo ponderale in caso di sovrappeso, e se le apnee compaiono prevalentemente in posizione supina si può raccomandare al paziente di dormire in decubito laterale, evitare alcolici e farmaci ipnoinducenti come le benzodiazepine. Nelle forme più severe, oltre alle raccomandazioni sopradette, sarebbe opportuno un trattamento mediante dispositivo C-PAP (ventilazione a pressione positiva continua) la cui applicazione e taratura verrebbe effettuata nei laboratori di Medicina del Sonno. La C-PAP è una terapia ven-

tilatoria che mediante una mascherina veicola nel naso aria a pressione positiva, generata da una sorta di “minicompressore” che, agendo come dilatatore pneumatico delle vie aeree superiori evita il collasso della faringe (gola) e quindi annulla l’evento generatore dell’apnea. L’apparecchio deve essere utilizzato ogni notte e da più di un anno sono in commercio apparecchi CPAP a pressione variabile che si autoregolano in base alle necessità del paziente.

f. MOVIMENTI PERIODICI DEGLI ARTI (PLMs)

I movimenti periodici degli arti sono dei movimenti di flessione dorsale del piede sulla gamba e talora della gamba sulla coscia che si ripetono con regolarità (ogni 20-30 secondi) seguiti spesso da risvegli o alleggerimenti del sonno. I movimenti periodici frammentano il sonno notturno e tendono a mantenere il soggetto in un sonno leggero, da cui egli è più facilmente risvegliabile per fattori interni, come dolore, o fattori esterni come la luce e il rumore. Spesso a questo disturbo è associata alla Restless Legs Sindrome. Generalmente il paziente non si accorge di questi movimenti che invece possono essere notati dal partner. La diagnosi è confermata mediante registrazione polisonnografica nei laboratori di Medicina del Sonno, ancor meglio se associati ad una registrazione video che permette di associare il dato elettromiografico al movimento.

TRATTAMENTO PLMs

Per il trattamento dei PLMs è possibile ricorrere a^{xii}:

Incremento della terapia dopaminergica serale (preferibilmente dopaminoagonisti)
Benzodiazepine (clonazepam, temazepam, ecc..)

Anticonvulsivanti: gapapentin, carbamazepina

In generale, considerata ed esclusa ciascuna delle possibili precedenti cause di insonnia o di frammentazione del sonno, l’uso di farmaci sedativo-ipnoinducenti, particolarmente se a breve durata d’azione, può essere una delle scelte nel trattamento dell’insonnia idiopatica (benzodiazepine e farmaci non benzodiazepinici quali zolpidem). L’efficacia di questa terapia deve essere attentamente monitorata anche considerando i possibili effetti collaterali, quali risvegli confusionali notturni e allucinazioni visive, più frequenti ad osservarsi nelle fasi avanzate di malattia e nei soggetti più anziani. Le persone con Malattia di Parkinson in fase avanzata tendono solitamente a coricarsi molto presto ed in genere si addormentano immediatamente e dormono senza problemi per 2-3 ore per poi svegliarsi la prima volta entro le h 24; è questo il momento di decidere cosa fare in funzione del quadro clinico, se far assumere un ipnoinduttore (la cui somministrazione sarà da sconsigliare ai risvegli successivi) oppure una formulazione di levodopa solubile, a rapida azione, allo scopo di attenuare i sintomi parkinsoniani facilitando così la ripresa del sonno. L’uso di quetiapina a basse dosi, un antipsicotico atipico comunemente utilizzato per trattare le allucinazioni e le psicosi nella MP, può facilitare il sonno, risultando efficace e sicuro per il trattamento dell’insonnia^{xiii}.

PARASONNIE REM/NREM

a. SOGNI VIVIDI, INCUBI, ALLUCINAZIONI VISIVE

I pazienti con Malattia di Parkinson sono dei “forti” sognatori. Può capitare che i sogni siano particolarmente intensi e reali da sembrare quasi veri. Spesso il contenuto dei sogni è violento o angoscioso^{xliv,xlv} per cui il paziente tende a svegliarsi e in taluni casi la sensazione di realtà del sogno è talmente forte che il soggetto al risveglio può vedere immagini del sogno. Queste **ALLUCINAZIONI VISIVE** sono transitorie e possono scomparire all'accensione della luce. Le allucinazioni visive rappresentano un fenomeno molto frequente nella MP, comparando sia di giorno che di notte, per lo più in veglia, non correlate a stadi del sonno anche se in una minoranza di casi (32%) possono essere chiaramente associate a sonno REM notturno o più raramente a sonno NREM diurno^{xlv}. Le allucinazioni associate alle variazioni del ciclo sonno-veglia⁴⁵ concomitano a volte con la fase di addormentamento (*allucinazioni ipnagogiche*) o quando il paziente si sveglia (*allucinazioni ipnopompiche*). Possono essere rappresentate da visioni di animali di piccola taglia (allucinazioni lillipuziane come insetti) o di media taglia (macrozoopsie come cani, gatti e altri animali) oppure fugaci visioni di persone, adulti o bambini, immagini in bianco e nero, statiche e silenziose^{xlv,xlvii}. Altre volte ancora, la scena ricorda un film con azione e movimento il cui contenuto emotivo può variare dal piacere all'indifferenza e alla paura. Molto frequenti sono anche le illusioni e le dispercezioni, fenomeni che durano da pochi secondi a qualche minuto. Lo stato di coscienza è conservato e raramente vi è confusione mentale quindi la consapevolezza di ciò che si sta vivendo è conservata. Le allucinazioni visive possono comparire anche di giorno e coincidere con episodi di sonno REM improvvisi (Sleep Onset REM- SOREMs)^{xlviii,xlix}. Diversi studi hanno rilevato che le allucinazioni visive sono strettamente associate a fattori clinici come il decadimento cognitivo, l'eccessiva sonnolenza diurna e una lunga durata di malattia^{46,47} come anche l'età avanzata^{47,1} e il trattamento prolungato con dopamino-agonisti^{li,lii}. Un altro fattore recentemente emerso come fortemente associato alla presenza di allucinazioni visive è rappresentato dal REM behaviour disorder sia come associazione clinica⁴⁷ che come associazione neurofisiopatologica^{49,liii}. Questo gruppo eterogeneo di fenomeni associati al sonno (sogni vividi, incubi, somniloquio) è stato descritto inizialmente da Moskovitz e Klawans⁵² come “dream phenomena” indotti dal “trattamento cronico con levodopa”. Sono considerati da Schenck e Mahowald^{liv} come fenomeni che potrebbero preludere alle parasonnie REM (RBD), oltre che naturalmente accompagnarne la manifestazione clinica. In passato, diversi studi hanno messo in evidenza la stretta associazione tra “dream phenomena” ed allucinazioni/illusioni teorizzando una sorta di “continuum” dai sogni vividi/incubi ai sogni con allucinazioni fino allo sviluppo di una psicosi paranoidea ed infine uno stato confusionale con agitazione psicomotoria (delirium)^{52,lv}. In realtà, più che un “continuum”, dove le parasonnie REM avrebbero in tal senso il significato di fattore predittivo dei disturbi psichiatrici, bisognerebbe rifarsi al concetto di “cluster” sintomatologico; infatti, studi recenti, pur confermando l'evidente associazione tra questi fenomeni in fase avanzata di malattia, hanno evidenziato modalità differenti di evoluzione nell'ambito della storia naturale di malattia^{47,lvi}.

TRATTAMENTO

I sogni vividi o gli incubi non creano problemi al paziente a meno che non siano seguiti da risvegli con allucinazioni visive complesse che spaventano il paziente e impediscono di riaddormentarsi. Le allucinazioni e le illusioni (percezioni alterate) vanno trattate solo se molto frequenti e persistenti o se il paziente è nella necessità di aumentare i farmaci dopaminergici per migliorare il suo stato di salute fisica. Il trattamento delle allucinazioni prevede il ricorso a farmaci antipsicotici atipici (in particolare *quetiapina*) oppure la riduzione dei farmaci dopaminergici (dopaminoagonisti) quando il quadro clinico lo consente. In diversi studi la *quetiapina* è risultata efficace nel trattamento delle allucinazioni e del delirio nella Malattia di Parkinson senza peggiorare le funzioni motorie e permettendo il mantenimento di farmaci dopaminergici^{lvii,lviii,lix}. Le allucinazioni isolate rispondono a basse dosi di *quetiapina* (50-100 mg/die) mentre le forme psicotiche più complesse con delirio richiedono dosi più alte (fino a 250 mg/die)⁵⁷. L'uso di Rivotril (clonazepam) è indicato qualora si dimostri una associazione tra RBD e allucinazioni visive.

b. SOMNILOQUIO

Nella Malattia di Parkinson il sonniloquio è molto diffuso e frequentemente associato al RBD⁴⁷. Il paziente può parlare con articolazione di frasi talora intelligibili oppure urla, grida, piange o ride. Il sonniloquio può essere accompagnato da una gestualità fine o più grossolana nel contesto di un disturbo comportamentale in sonno REM (RBD).

Se isolato, il sonniloquio non crea particolari problemi e non necessita di alcuna terapia a meno che non sia particolarmente intenso e accompagnato da movimenti bruschi tali da disturbare il sonno del partner o del paziente stesso, causando frequenti risvegli. In tal caso la terapia d'elezione è rappresentata dal clonazepam, farmaco di prima scelta per il REM Behaviour Disorder.

c. REM BEHAVIOUR DISORDER (RBD)

Il REM Behavior Disorder (RBD) è una parasonnia REM caratterizzata da movimenti bruschi (che possono risultare traumatici per il paziente e per chi dorme accanto) soprattutto di aggressione e difesa, sonniloquio o grida, come se il soggetto stesse interagendo con un proprio sogno^{lx}. Il disturbo tende a ripetersi nel corso della notte in relazione all'occorrenza del sonno REM. È molto frequente nella malattia di Parkinson con una prevalenza clinica intorno al 30%^{47,53,lxi,lxii}, ma che può raggiungere anche il 50-75%^{lxiii,lxiv} soprattutto nelle fasi avanzate di malattia, anche se può precedere di molti anni la comparsa dei sintomi motori^{47,62,63,lxv,lxvi,lxvii}. Nei pazienti con RBD isolato, studi d'immagine hanno rilevato una piccola ma significativa riduzione simmetrica della captazione striatale dopaminergica, che può essere suggestiva di una fase preclinica di malattia^{lxviii}. Nell'interagire con il proprio sogno, il paziente può avere una visione reale del contenuto onirico, con allucinazioni visive. Il disturbo è caratterizzato dalla perdita dell'atonia muscolare tipica del sonno REM, cosicché il soggetto "è libero" di muoversi sulla base dei contenuti onirici. Secondo la nuova classificazione dei disturbi del sonno, tra i criteri clinici di diagno-

si del RBD è prevista l'applicazione della polisonnografia per evidenziare la presenza di *REM without atonia*, considerata come RBD subclinico^{lxix}.

TRATTAMENTO

Il REM Behaviour Disorder necessita di trattamento nel caso in cui il disturbo diventi particolarmente intenso e frequente. Il trattamento di scelta è rappresentato dal clonazepam che appare efficace nel 90% dei casi e ben tollerato^{62,lxx}. Una terapia alternativa all'uso della benzodiazepina, qualora l'uso sia inefficace o controindicato per patologie respiratorie ostruttive concomitanti, potrebbe essere rappresentato dalla melatonina^{lxxi,lxxii}. Si ricorda che i farmaci antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) come fluoxetina, mirtazapina, paroxetina, sertralina e venlafaxina possono accentuare i RBD^{33,34,35}.

d. RISVEGLI CONFUSIONALI

Stati di confusione mentale notturni caratterizzati da disorientamento personale, temporale e spaziale (ad es. il paziente può non riconoscere i familiari o la propria abitazione) sono tipici delle fasi avanzate e sono largamente associati ad un decadimento cognitivo globale. Possono essere brevi, da pochi secondi ad alcuni minuti, isolati o associati alle *allucinazioni visive* ed occasionalmente possono generare stati psicotici acuti con delirio^{lxxiii,lxxiv}. In genere gli episodi di confusione mentale associati al delirio sono più severi, hanno durata maggiore e sono caratterizzati da intensa agitazione motoria e mentale; questo caso può essere definito una vera urgenza psichiatrica e l'intervento medico mirato a sedare il paziente deve essere pronto e appropriato⁷³. Gli stati di confusione mentale diurni, isolati o correlati alle sole allucinazioni, sono brevi e intervengono frequentemente al risveglio da un improvviso microsonno, spesso in pazienti che accusano una insopprimibile sonnolenza diurna, frequentemente sono SOREMs.

ECCESSIVA SONNOLENZA DIURNA (EDS)

La presenza di eccessiva sonnolenza diurna in soggetti con Malattia di Parkinson è ampiamente riconosciuta e la sua prevalenza è valutata tra il 15% e 50%^{47,lxxv,lxxvi,lxxvii} e potrebbe costituire un fattore preclinico di malattia^{lxxviii}. L'eccessiva sonnolenza diurna nella MP sembra comparire nelle fasi più avanzate di malattia, nei pazienti più disabilitati e con più frequenza nei pazienti con declino cognitivo^{lxxix}. È importante riconoscere la presenza di una EDS in quanto se non riconosciuta il fenomeno può compromettere notevolmente la qualità di vita del paziente^{lxxx}. Alla base della EDS sembrano essere coinvolti meccanismi fisiopatologici multifattoriali.

Sia l'età che i disordini della regolazione sonno-veglia correlati alla malattia sembrano contribuire all'insorgenza della sonnolenza diurna^{76,lxxxi,lxxxii}. Anche il trattamento con farmaci dopamino-agonisti può contribuire allo sviluppo di EDS. La depressione è un disturbo frequentemente presente tra i pazienti con MP e sonnolenza diurna che può essere trattata efficacemente con farmaci antidepressivi.

L'eccessiva sonnolenza diurna può presentarsi sia come sonnolenza continua nell'arco delle 24 ore sia come attacchi di sonno (*sleep attacks*-SAs)^{lxxxiii}. Il fenomeno è stato descritto principalmente durante la guida di automezzi ed associato all'uso di farmaci dopamino-agonisti. In letteratura sono riportati episodi di *sleep attacks* con quasi tutti i farmaci DA come pramipexolo, ropinirolo, pergolide, bromocriptina, lisuride e piribedil^{lxxxiv,lxxxv,lxxxvi} ma anche con levodopa^{lxxxvii,lxxxviii,lxxxix}. In questi casi è necessario ridurre la posologia del farmaco dopaminergico fino alla sua sospensione.

Studi polisonnografici hanno evidenziato una transizione dalla veglia al sonno 2 in pochi secondi, spiegando in tal modo l'occorrenza di attacchi improvvisi di sonno nella Malattia di Parkinson che sembrano prevalere in pazienti con una sonnolenza diurna già elevata (con un punteggio alla ESS>10) e con una più alta frequenza di *microsleeps* e "nap" intenzionali diurni rilevati alla PSG, suggerendo che tali "sleep attacks" siano una manifestazione estrema dell'eccessiva sonnolenza diurna^{xc}. È interessante notare che il tempo totale di sonno nei pazienti con SAs è risultato essere maggiore rispetto a quello dei pazienti senza SAs, rendendo in tal modo improbabile l'ipotesi fisiopatogenetica di un meccanismo omeostatico alla base dei Sas^{90,xc1}.

A volte il sonno REM può inserirsi improvvisamente nella veglia (SOREMs) provocando allucinazioni visive con una dinamica simil-narcolettica. Infatti secondo dati recenti ottenuti con esami di EEG-polisonnografia nelle 24 ore molti **episodi allucinatori** sono interpretati come "sogni ad occhi aperti"⁴⁸; altre volte possono comparire dopo un breve sonnellino pomeridiano e sono allora accompagnate da un leggero e transitorio stato confusionale durante il quale il paziente ha spesso la certezza di sognare.

Nel caso in cui la sonnolenza diurna sia imputabile ad un disturbo del sonno primitivo (sleep apnea, frammentazione o insufficienza del sonno), l'identificazione di tali cause mediante polisonnografia, permette di attuare un appropriato trattamento. Se tali disturbi del sonno vengono esclusi alla polisonnografia e la sonnolenza è tale da compromettere la qualità di vita del paziente, è possibile ricorrere a farmaci stimolanti come il modafinil che viene comunemente utilizzato nella narcolessia con beneficio. Tuttavia, l'utilizzo di tale farmaco ha fornito risultati discordanti^{xcii, xciii, xciv} circa il suo beneficio nella Malattia di Parkinson, limitandone così l'utilizzo.

SCALE DI VALUTAZIONE DEL SONNO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

1. Per la valutazione della *Restless Legs Syndrome (RLS)* vengono comunemente applicati i 4 criteri minimi di diagnosi¹:
 1. Desiderio di muovere gli arti, in genere associato a parestesie/disestesie
 2. Irrequietezza motoria con necessità di muoversi per alleviare il disturbo, per esempio camminare, agitare, stirare le gambe.
 3. Peggioramento dei sintomi con l'immobilità, sollievo con il movimento.
 4. Variabilità circadiana con peggioramento dei sintomi alla sera e all'inizio della notte.

In caso di 4/4 risposte affermative, viene somministrata la scala di valutazione della gravità della RLS.

2. Per la valutazione della qualità del sonno in generale è possibile applicare la *Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)*² oppure la *Short and Practical Sleep Scale (SCOPA)*³
3. Per ottenere più approfondite informazioni sui disturbi del sonno e sui disturbi psichiatrici nella Malattia di Parkinson è possibile utilizzare il *Questionario sui Disturbi del Sonno e Mentali nella MP (QSMDPD)*⁴
4. La sonnolenza diurna può essere valutata mediante l'applicazione della *Epworth Sleepiness Scale*.

¹ International Restless Legs Syndrome Study Group, *Mov Disord*, 1995

² Chaudhuri KR, Pal S, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec;73(6):629-35.

³ Marinus J, Visser M et al. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep*, 2003 Dec 15;26(8):1049-54.

⁴ Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Glorioso M, et al. A questionnaire on sleep and mental disorders in Parkinson's disease (QSMDPD): development and application of a new screening tool. *Funct Neurol*. 2004 Apr-Jun;19(2):83-99.

⁵ Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.

Bibliografia

- ⁱ Adler CH, Thorpy MJ. Sleep issues in Parkinson's disease. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12 Suppl 3):S12-20.
- ⁱⁱ Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006 Mar;5(3):235-45.
- ⁱⁱⁱ Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1988 Dec;11(6):512-9.
- ^{iv} Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998 Nov;13(6):895-9.
- ^v Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*. 1996 Feb;46(2):388-93.
- ^{vi} Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006 Jul;5(7):572-7.
- ^{vii} Rubio P, Burguera JA, Sobrino R, Ameabe Y, Fenollosa B. [Sleep disorders and Parkinson disease: study of a series] *Rev Neurol*. 1995 Mar-Apr;23(120):265-8.
- ^{viii} Fish DR, Sawyers D, Allen PJ, Blackie JD, Lees AJ, Marsden CD. The effect of sleep on the dyskinetic movements of Parkinson's disease, Gilles de la Tourette syndrome, Huntington's disease, and torsion dystonia. *Arch Neurol*. 1991 Feb;48(2):210-4.
- ^{ix} Poewe W, Hogl B. Akathisia, restless legs and periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004 Oct 26;63(8 Suppl 3):S12-6.
- ^x Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. *Mov Disord*. 2003 Feb;18(2):181-5.
- ^{xi} Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol*. 2002 Mar;59(3):421-4.
- ^{xii} Nomura T, Inoue Y, Nakashima K. Clinical characteristics of Restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006 Dec 1;250(1-2):39-44. Epub 2006 Aug 8.
- ^{xiii} Picchiatti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep*. 2005 Jul 1;28(7):891-8.
- ^{xiv} Wetter TC et al. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 23:361-367
- ^{xv} Driver-Dunckley E, Evidente VG, Adler CH, Hillman R, Hernandez J, Fletcher G, Lyons MK. Restless legs syndrome in Parkinson's disease patients may improve with subthalamic stimulation. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1287-9.
- ^{xvi} Tan EK, Yew K, Chua E, Puvan K, Shen H, Lee E, Puong KY, Zhao Y, Pavanni R, Wong MC, Jamora D, de Silva D, Moe KT, Woon FP, Yuen Y, Tan L. PINK1 mutations in sporadic early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Jun;21(6):789-93.
- ^{xvii} Adel S, Djarmati A, Kabakci K, Pichler I, Eskelson C, Lohnau T, Kock N, Hagenah J, Hedrich K, Schwinger E, Kramer PL, Pramstaller PP, Klein C. Co-occurrence

of restless legs syndrome and Parkin mutations in two families. *Mov Disord.* 2006 Feb;21(2):258-63.

^{xxviii}Montagna P. The treatment of restless legs syndrome. *Neurol Sci.* 2007 Jan;28 Suppl 1:S61-6.

^{xix}Hening WA. Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. *Am J Med.* 2007 Jan;120(1 Suppl 1):S22-7.

^{xx}Allen RP, Picchetti D et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003 Mar;4(2):101-19.

^{xxi}Sforza E, Cervena K. [Restless legs syndrome and psychiatric diseases] *Rev Med Suisse.* 2006 Sep 20;2(79):2108-10, 2112-4.

^{xxii}Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res.* 2002 Jul;53(1):547-54.

^{xxiii}Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression

associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002 May;17(3):445-54.

^{xxiv}Kostic VS, Susic V, Przedborski S, Sternic N. Sleep EEG in depressed and nondepressed patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991 Spring;3(2):176-9.

^{xxv}Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr Scand.* 2001 Nov;104(5):380-6.

^{xxvi}Lauterbach EC et al. Differential DSM-III psychiatric disorder prevalence profiles in dystonia and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:29-36

^{xxvii}Schurmann AG et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002;58:1501-04

^{xxviii}Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2001 Fall;14(3):120-4.

^{xxix}Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, Chabardes S, Foote K, Benabid AL, Pollak P. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Jun;75(6):834-9.

^{xxx}Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Kawachi I, Ascherio A. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003 Jun;18(6):646-51.

^{xxxi}Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord.* 2000 Jul;15(4):669-77.

^{xxxii}Henderson R et al. Preliminary examination of the co-morbidity of anxiety and depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4:257-264

^{xxxiii}Schenck CH, Mahowald MW, Kim SW, O'Connor KA, Hurwitz TD. Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated

with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep*. 1992 Jun;15(3):226-35.

^{xxxiv} Onofrij M, Luciano AL, Thomas A, Iacono D, D'Andreamatteo G. Mirtazapine induces REM sleep behavior disorder (RBD) in parkinsonism. *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):113-5.

^{xxxv} Winkelman JW, James L. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep*. 2004 Mar 15;27(2):317-21.

^{xxxvi} Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord*. 2006 Jun;21(6):737-45.

^{xxxvii} Barrero R, Mir P, Cayuela A, Campoy P, Pena J, Alberca R. [Urinary symptoms and urodynamic findings in Parkinson's disease.] *Neurologia*. 2007 Mar;22(2):93-8.

^{xxxviii} Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, Golinval S, Nati R, Schlessner M. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord*. 2005 Nov;20(11):1413-8.

Manni R, Terzaghi M, Pacchetti C, Nappi G. Sleep disorders in Parkinson's disease: facts and new perspectives. *Neurol Sci*. 2007 Jan;28 Suppl 1:S1-5.

^{xxxix} Merlo IM, Occhini A, Pacchetti C, Alfonsi E. Not paralysis, but dystonia causes stridor in multiple system atrophy. *Neurology*. 2002 Feb 26;58(4):649-52.

^{xl} Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord*. 1995 Sep;10(5):634-42.

^{xli} Juri C, Chana P, Tapia J, Kunstmann C, Parrao T. Quetiapine for insomnia in Parkinson disease: results from an open-label trial. *Clin Neuropharmacol*. 2005 Jul-Aug;28(4):185-7.

^{xlii} Fantini ML, Corona A, Clerici S, Ferini-Strambi L. Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2005 Oct 11;65(7):1010-5.

^{xliii} Borek LL, Kohn R, Friedman JH. Phenomenology of dreams in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Jan 15;22(2):198-202.

^{xliv} Manni R, Pacchetti C, Terzaghi M, Sartori I, Mancini F, Nappi G. Hallucinations and sleep-wake cycle in PD: a 24-hour continuous polysomnographic study. *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12):1979-81.

^{xlv} Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000 Apr;123 (Pt 4):733-45.

^{xlvi} Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, Terzaghi M, Ossola M, Martignoni E, Moglia A, Nappi G. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Nov;20(11):1439-48.

^{xlvii} Nomura T, Inoue Y, Mitani H, Kawahara R, Miyake M, Nakashima K. Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003 Jul;18(7):812-7.

^{xlviii} Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, Agid Y. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology*. 2000 Jul 25;55(2):281-8.

^{xlix}Manford M, Andermann F. Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain*. 1998 Oct;121 (Pt 10):1819-40.

^lNausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, Weber S, Klawans HL. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 1982;5(2):183-94.

Moskovitz C. et al. Levodopa induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry* 1978;135:669-675

^{li}Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompre S, Carrier J, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):585-9.

^{lii}Schenck CH et al. REM sleep behaviour disorder: clinical development and neuroscience perspective 16 years after its formal identification in sleep. *Sleep* 2002;25:120-138

^{liii}Pappert EJ et al. Hallucinations, sleep fragmentation and altered dream phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:117-121

^{liv}Goetz CG, Wu J, Curgian LM, Leurgans S. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective longitudinal study. *Neurology*. 2005 Jan 11;64(1):81-6.

^{lv}Mancini F, Tassorelli C, Martignoni E, Moglia A, Nappi G, Cristina S, Pacchetti C. Long-term evaluation of the effect of quetiapine on hallucinations, delusions and motor function in advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2004 Jan-Feb;27(1):33-7.

^{lvi}Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, Jewart RD, Wood CD, Potter LS, Jou HC, Yeung PP. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004 Jan;19(1):29-35.

^{lvii}Klein C, Prokhorov T, Miniovich A, Dobronevsky E, Rabey JM. Long-term follow-up (24 months) of quetiapine treatment in drug-induced Parkinson disease psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2006 Jul-Aug;29(4):215-9.

^{lviii}Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, Mahowald MW. Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA*. 1987 Apr 3;257(13):1786-9.

^{lix}Iranzo A. The importance of sleep medicine consultation for diagnosis of REM sleep behavior disorder in most patients with Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2002 Nov;3(6):537-8.

^{lx}Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*. 2000 Feb;123 (Pt 2):331-9.

^{lxi}Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*. 1996 Feb;46(2):388-93.

^{lxii}Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol*. 1993 Nov;34(5):710-4.

- ^{lxiii}Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006 Jul;5(7):572-7.
- ^{lxiv}Postuma RB, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson's disease in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol*. 2006 Jul;5(7):552-3.
- ^{lxv}Schenck CH, Callies AL, Mahowald MW. Increased percentage of slow-wave sleep in REM sleep behavior disorder (RBD): a reanalysis of previously published data from a controlled study of RBD reported in SLEEP. *Sleep*. 2003 Dec 15;26(8):1066; author reply 1067.
- ^{lxvi}Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain*. 2000 Jun;123 (Pt 6):1155-60.
- ^{lxvii}The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, 2nd edn. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL 2005
- ^{lxviii}Schenck CH, Hurwitz TD, Mahowald MW. Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *J Sleep Res*. 1993 Dec;2(4):224-231.
- ^{lxix}Kunz D, Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Disord*. 1999 May;14(3):507-11.
- ^{lxx}Takeuchi N, Uchimura N, Hashizume Y, Mukai M, Etoh Y, Yamamoto K, Kotorii T, Ohshima H, Ohshima M, Maeda H. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001 Jun;55(3):267-9.
- ^{lxxi}Factor SA, Molho ES. Emergency department presentations of patients with Parkinson's disease. *Am J Emerg Med*. 2000 Mar;18(2):209-15.
- ^{lxxii}Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease—an update. *J Neurol*. 2004 Jul;251(7):795-804.
- ^{lxxiii}Whitney CW et al. Correlates of daytime sleepiness in 4578 elderly persons: the cardiovascular health study. *Sleep* 1998; 21:27-36
- ^{lxxiv}Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology*. 2006 Sep 12;67(5):853-8.
- ^{lxxv}Shpirer I, Miniovitz A, Klein C, Goldstein R, Prokhorov T, Theitler J, Pollak L, Rabey JM. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord*. 2006 Sep;21(9):1432-8.
- ^{lxxvi}Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, Curb JD, Petrovitch H. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Nov 8;65(9):1442-6.
- ^{lxxvii}Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord*. 1999 Nov;14(6):922-7.

- ^{lxxviii} Schapira AH. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004 Oct 26;63(8 Suppl 3):S24-7.
- ^{lxxix} Comella CL. Sleep disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an overview. *J Neural Transm Suppl*. 2006;(70):349-55.
- ^{lxxx} Arnulf I. Sleep and wakefulness disturbances in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2006;(70):357-60.
- ^{lxxxi} Pacchetti C, Martignoni E, Terzaghi M, Zangaglia R, Mancini F, Nappi G, Manni R. Sleep attacks in Parkinson's disease: a clinical and polysomnographic study. *Neurol Sci*. 2003 Oct;24(3):195-6.
- ^{lxxxii} Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*. 1999 Jun 10;52(9):1908-10.
- ^{lxxxiii} Schapira AH. Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet*. 2000 Apr 5;355(9212):1332-3.
- ^{lxxxiv} Ferreira JJ et al. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet* 2000 ;355 :1333-1334
- ^{lxxxv} Kaynak D, Kiziltan G et al. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol*. 2005 Mar;12(3):199-207.
- ^{lxxxvi} Garcia-Borreguero D, Schwarz C, Larrosa O et al. L-DOPA-induced excessive daytime sleepiness in PD: a placebo-controlled case with MSLT assessment. *Neurology*. 2003 Oct 14;61(7):1008-10.
- ^{lxxxvii} Contin M, Provini F, Martinelli P, Riva R, Albani F, Vetrugno R, Lombardi C, Montagna P, Baruzzi A. Excessive daytime sleepiness and levodopa in Parkinson's disease: polygraphic, placebo-controlled monitoring. *Clin Neuropharmacol*. 2003 May-Jun;26(3):115-8.
- ^{lxxxviii} Manni R, Terzaghi M, Sartori I, Mancini F, Pacchetti C. Dopamine agonists and sleepiness in PD: review of the literature and personal findings. *Sleep Med*. 2004 Mar;5(2):189-93.
- ^{lxxxix} Rye DB et al. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology* 2002;58:341-6
- ^{xc} Ondo WG, Fayle R, Atassi F, Jankovic J. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Dec;76(12):1636-9.
- ^{xci} Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003 Mar;18(3):287-93.
- ^{xcii} Hogl B, Saletu M, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Seppi K, Ulmer H, Wenning G, Poewe W. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep*. 2002 Dec;25(8):905-9.

Update sullo studio Priamo

*Angelo Antonini
Centro Parkinson, Milano*

I sintomi non motori della malattia di Parkinson ricevono spesso scarsa attenzione nella valutazione e nella gestione del malato affetto da malattia di Parkinson. La ricerca scientifica si è focalizzata in questi anni sullo studio dei sintomi motori, non riconoscendo che i pazienti considerano i disturbi del controllo posturale, la depressione, i problemi del sonno, il dolore, l'apatia, come ugualmente importanti al tremore o al rallentamento motorio (figura 1). Inoltre va ricordato come le cadute e la demenza siano i fattori principali di istituzionalizzazione dei pazienti parkinsoniani. È necessario pertanto un incrementare le conoscenze su questi aspetti, valutare meglio l'impatto che questi disturbi hanno nella vita del paziente parkinsoniano allo scopo di migliorare i livelli di assistenza. In questo contesto lo sviluppo di questionari per la valutazione dei sintomi può aiutare a proporre interventi terapeutici più appropriati. I disturbi neuropsichiatrici rappresentano il disturbo motorio più frequente riportato dai pazienti parkinsoniani in tutti gli stadi di malattia. Questi riguardano sia la sfera affettiva come l'ansia e la depressione, sia quella comportamentale come i disturbi dell'autocontrollo, le allucinazioni ed i deliri. Questi ultimi (allucinazioni e deliri) sono sicuramente più frequenti nelle fasi avanzate della malattia. Le allucinazioni sono solitamente visive, mobili con figure di animali, persone, oggetti, bambini, e compaiono per pochi secondi, spesso caratterizzate da una sensazione di passaggio o di illusione. Tendono a comparire nelle ore serali e sono presenti durante lo svolgimento di attività abituali. Nelle fasi iniziali non disturbano generalmente il paziente, giustificando la bassa frequenza di segnalazioni spontanee questo disturbo. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di allucinazioni sono l'età avanzata, la presenza concomitante di disturbi cognitivi frontali (sindrome disesecutiva) e la politerapia farmacologica. È oggi evidente che la presenza di allucinazioni può essere la prima alterazione di un disturbo che poi conduce alla demenza. I disturbi del sonno si caratterizzano nelle prime fasi della malattia per la presenza di sintomi che possono essere suggestivi di sindrome delle gambe senza riposo. Il paziente talvolta riferisce formicolio alle gambe, sensazione di stanchezza associata a necessità di risvegli frequenti la notte per alzarsi e mobilizzare gli arti inferiori. Spesso i pazienti parkinsoniani presentano disturbi del sonno REM consistenti in sogni vividi molto intensi, la maggior parte delle volte di tipo persecutorio (esperienze di aggressione, fuga o morte imminente), ai quali si associa attività motoria degli arti (talvolta intensa) e/o vocalizzazioni. Questi episodi sono più frequenti nella seconda parte della notte durante i periodi nei quali l'attività onirica è maggiore. Un altro dominio frequentemente interessato dalla malattia è quello autonomico. Tra i disturbi autonomici più frequenti c'è l'ipotensione ortostatica. Diversi studi hanno dimostrato che sebbene l'ipotensione ortostatica sia presente in pazienti con parkinsonismo atipico tipo atrofia multisistemica, la stessa viene osservata anche in oltre il 20% dei pazienti con Parkinson. La gravità del di-

sturbo è variabile e tende ad accentuarsi con il progredire della malattia. La presenza di ipotensione ortostatica determina in qualche caso anche problemi di tollerabilità della terapia dopaminergica che può aumentare l'intensità del calo pressorio. Oltre al controllo della pressione arteriosa anche la funzione vescicale può essere alterata in questi pazienti. Uno dei disturbi che vengono riferiti più frequentemente è la minzione urgente con necessità di urinare che si ripetono spesso durante il giorno e la notte e che possono causare frammentazione del sonno e risvegli frequenti. I sintomi sono dovuti all'iperattività del detrusore della vescica e non come talvolta negli uomini viene ritenuto all'ipertrofia prostatica. Oltre al distretto genito-urinario anche quello intestinale è interessato. La stipsi interessa la quasi totalità dei pazienti, spesso addirittura precedendo l'esordio motorio. È importante trattare la stipsi perché una buona funzione intestinale consente anche l'assorbimento della levodopa in modo più efficace. Infine un ultimo aspetto merita attenzione da parte del neurologo ed è quello del dolore. Il dolore ha manifestazioni variabili nel parkinsoniano e può manifestarsi sia in una fase iniziale che in quella avanzata della malattia. Più spesso si tratta di dolori crampiformi che coinvolgono la muscolatura degli arti inferiori e determinano difficoltà ed affaticabilità nella deambulazione. Il paziente lamenta il fastidio in maniera quasi costante durante il giorno ed il riposo non aiuta a migliorare la condizione. In parte il dolore può essere scatenato da un'andatura festinante sulle punte senza una completa estensione dell'arto inferiore. Per questo un'adeguata riabilitazione può aiutare. Nel complesso i disturbi della sfera non motoria richiedono una valutazione ed una gestione attenta equivalente a quelli motori (figura 2), anche considerando che questi disturbi rappresentano una frequente causa di ricovero ospedaliero. La ricerca futura dovrà concentrarsi anche su questi aspetti allo scopo di garantire una soddisfacente qualità di vita al paziente.

Bibliografia

Adler CH. Non Motor Complication in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; Suppl 11; S23-S29

Chaudhuri KR, Healy D.G, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5:235-45

Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sidney Multicenter study of Parkinson's disease: non-L-Dopa responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005;20(2):190-199

Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2007 Sep 3

Wüllner U, Schmitz-Hübsch T, Antony G, et al. Autonomic dysfunction in 3414 Parkinson's disease patients enrolled in the German Network on Parkinson's disease (KNP e.V.): the effect of ageing. *Eur J Neurol.* 2007; 14(12):1405-8

Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007; 13(6):323-32

La depressione nella malattia di Parkinson

Paolo Barone

Dipartimento di Scienze Neurologiche - Università Federico II, Napoli

Sebbene la malattia di Parkinson (MP) sia clinicamente definita dalla presenza di sintomi motori (tremore, bradicinesia, rigidità ed instabilità posturale), sintomi non motori assumono rilevanza per la qualità di vita e l'autonomia funzionale del paziente parkinsoniano (1). In particolare la depressione è la condizione che maggiormente influenza la qualità di vita del paziente e spesso può precedere l'esordio dei sintomi motori. A fronte di tanta rilevanza, la depressione della MP è poco riconosciuta e trattata con farmaci inadeguati o affatto trattata.

Le stime di prevalenza della depressione nella MP variano dal 2.7% al 90% (2); tale variazione può dipendere dalla metodologia utilizzata nei vari studi per valutare la presenza della depressione. In una recente review nella quale sono stati considerati studi condotti in diversi setting e studi che hanno utilizzato approcci diagnostici diversi, Reijnders e collaboratori (3) hanno stimato che la prevalenza media era del 17% per il disturbo depressivo maggiore, del 22% per la depressione minore e del 13% per la distimia. Ma oltre il 30% dei pazienti parkinsoniani presentava sintomi di depressione clinicamente significativa, quando testati con le comuni scale della depressione. Un profilo caratteristico di sintomi affettivi specifici della depressione nella MP non è stato ancora identificato, anche se alcuni di essi quali ansia, disforia, irritabilità sono più frequenti rispetto a sensi di colpa, atteggiamenti di auto-svalutazione e idee suicidarie (4). Relativamente agli aspetti vegetativi e autonomici della depressione, tali sintomi sono frequenti nei parkinsoniani sia depressi che non depressi: i sintomi più frequenti sono la perdita dell'energia, il rallentamento psicomotorio e il risveglio precoce al mattino. Operativamente il DSM IV viene considerato lo strumento necessario per la diagnosi di depressione, anche se non ancora validato nella MP. Alcuni ricercatori (5) hanno suggerito di ricorrere al DSM IV seguendo un approccio inclusivo che consiste nel riconoscere tutti i sintomi come depressivi a dispetto della loro origine. L'utilizzo dell'approccio inclusivo può portare a sovradiagnosticare il disturbo depressivo maggiore nella MP determinando stime di prevalenza molto elevate. Diagnosticare la depressione nei pazienti affetti dalla MP è spesso difficile perché la depressione e la MP hanno sintomi e segni comuni quali la mancanza di energia, apatia, insonnia o sonnolenza eccessiva, perdita di peso e riduzione dell'appetito, difficoltà intellettive e di concentrazione. Questa sovrapposizione sintomatologica rende piuttosto difficile attribuire un sintomo ad uno piuttosto che all'altro disturbo, con il rischio di diagnosticare un disturbo depressivo maggiore sulla base di sintomi tipici della MP. In letteratura disponiamo di molti di studi aneddotici o limitati a piccole popolazioni di pazienti ed in aperto, che esplorano l'efficacia dei comuni antidepressivi nella MP: generalmente sia gli antidepressivi triciclici che gli inibitori dell'uptake delle monoamine migliorano i sintomi depressivi, in alcuni casi incrementando la sintomatologia tremori-

gena. Tuttavia, l'esiguità di studi controllati presenti in letteratura contribuisce all'assenza di una chiara dimostrazione dell'efficacia dei comuni farmaci antidepressivi nel trattamento della depressione della MP. Una *review* sistematica della Cochrane sottolinea la mancanza di evidenza, in tre studi controllati per un totale di 106 pazienti, che supporti l'efficacia degli inibitori della serotonina (SSRI) o dei triciclici nel trattamento della depressione della MP (6). L'importanza degli studi controllati *versus* placebo nasce dalla considerazione che nella MP sono alterati anche i circuiti neuronali del *reward* (ricompensa); è noto che i meccanismi di ricompensa sono associati con la funzione dopaminergica in corteccia frontale e nei gangli della base e sono correlati sia al tono edonico che alla motivazione. Infatti, de la Fuente-Fernandez ed altri propongono che l'effetto placebo sia sostenuto dai meccanismi dopaminergici di reward attivati dall'aspettativa di miglioramento indotto dal farmaco (7). Per questi motivi è necessario disporre di trial clinici controllati su larghe popolazioni di pazienti affetti da MP e depressione prima di poter concludere sulla reale efficacia dei comuni farmaci antidepressivi. Evidenze sperimentali indicano un rapido effetto anti-anedonico esercitato dagli agonisti dopaminergici in modelli animali. Evidenze cliniche suggeriscono un ruolo degli agonisti dopaminergici nel migliorare l'umore nel disturbo depressivo maggiore (senza MP) con un'efficacia comparabile a quella degli antidepressivi (8). Nella MP gli effetti antidepressivi degli agonisti dopaminergici sono stati esplorati, sebbene studi controllati siano (temporaneamente) mancanti anche per questa strategia (9). In uno studio randomizzato di 12 settimane di trattamento con pramipexolo confrontato (in singolo cieco) alla sertralina è stato condotto in una popolazione di Parkinsoniani senza fluttuazioni motorie, affetti da depressione ed in trattamento stabile con levodopa, al fine di minimizzare l'effetto antiparkinsoniano su quello potenziale antidepressivo dell'agonista dopaminergico. In entrambi i gruppi di trattamento i sintomi depressivi valutati dalla Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) miglioravano significativamente, ma il gruppo trattato con pramipexolo presentava una percentuale di pazienti con remissione dalla depressione (HAMDE 8) significativamente maggiore del gruppo trattato con sertralina; inoltre il miglioramento dei sintomi depressivi non era correlato al miglioramento dei sintomi motori (10). Il miglioramento della depressione nella MP ottenuto con l'agonista dopaminergico suggerisce che questa strategia possa rappresentare un'alternativa efficace ai comuni antidepressivi senza il rischio di aggiungere gli effetti collaterali propri di questa ultima classe di farmaci.

Bibliografia

- 1) Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006 Mar;5(3):235-45.
- 2) Marsh L. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics* 2000;41:15-23.
- 3) Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:183-189.
- 4) Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease, a quantitative and qualitative approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:381-389.
- 5) Marsh L, Mc Donald WM, Cummings J, Ravina B; NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease (2006) NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 21:148-158.
- 6) Chung TH, Deane KH, Ghazi-Noori S, Rickards H, Clarke CE. Systematic review of antidepressant therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 10:59-65.
- 7) de la Fuente-Fernandez R, Stoessl AJ. The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2002;25(6):302-306.
- 8) Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000;11(2):58-65.
- 9) Rektorová I, Rektor I, Bares M, Dostál V, Ehler E, Fanfrdlová, Fiedler J, Klajblová H, Kulistak P, Rössner P, Svátová J, Urbánek K and Velísková J. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003; 10:399-406.
- 10) Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, Zappia M, Musch B; Depression/Parkinson Italian Study Group. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol.* 2006 May;253(5):601-7.

Dolore e Malattia di Parkinson

Giovanni Defazio

*Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"*

Introduzione

Il dolore è un sintomo spesso riferito dai pazienti con la Malattia di Parkinson e considerato da molte fonti della letteratura (ad es. linee guida diagnostico-terapeutiche LIMPE 2002) tra le problematiche non motorie della malattia. Ciononostante, il sintomo dolore è generalmente percepito dal neurologo come un problema secondario nella gestione clinico-terapeutica della malattia di Parkinson. Che tale atteggiamento sia abbastanza diffuso nella comunità medica occidentale è anche supportato dall'osservazione che nella scala UPDRS esiste una sola voce che cerca di classificare e graduare l'insieme di sensazioni croniche di dolore, rigidità, impaccio, formicolio e altri tipi di fastidio che i pazienti possono riportare, senza peraltro considerarne la causa o la durata (1). Si tratta quindi di una voce vaga, che di solito, sia nella pratica clinica che nella letteratura scientifica, non è analizzata separatamente dalle altre voci della scala UPDRS.

I motivi principali della scarsa attenzione al sintomo dolore nel contesto della malattia di Parkinson sono probabilmente da ascrivere alla mancanza di chiare nozioni sui rapporti tra dolore e i fondamentali meccanismi fisiopatologici della malattia. Va inoltre sottolineato che i disturbi dolorosi hanno una frequenza elevata nella fascia di età di interesse della malattia di Parkinson e possono riconoscere diverse motivazioni. Pertanto, in assenza di chiare linee guida, può non essere agevole discernere quale e quanta parte della sintomatologia dolorosa riportata dai pazienti sia da ascrivere alla malattia di Parkinson o ad altre condizioni neurologiche e non neurologiche spesso in comorbidità con la prima.

Eterogeneità delle manifestazioni dolorose nella malattia di Parkinson

Gli studi che hanno focalizzato su dolore e malattia di Parkinson sono in numero limitato e spesso datati. Fatta astrazione da quanto riportato nelle classiche monografie di Parkinson (2) e Charcot (3), in tempi recenti solo pochi studi hanno affrontato l'argomento in modo sistematico. Si tratta per lo più di serie cliniche non controllate che pur non consentendo di dedurre con sufficiente approssimazione la reale incidenza del problema ne hanno tuttavia fornito una classificazione. Lo studio di Goetz et al. (4) pubblicato sul primo numero di Movement Disorders nel 1986 ha cercato di classificare le sensazioni dolorose della MP in sindromi distinte. La casistica esaminata comprendeva 43/95 pazienti con MP e dolore; di questi, 32 (74%) avevano crampi muscolari, 12 (18%) avevano dolore associato a movimenti o posture distoniche, 6 (14%) dolore radicolare o nevritico (dolore nel territorio di una

radice nervosa o con distribuzione nevritica associato a segni clinici di sofferenza nervosa o radicolare), e 6 (14%) dolore riferito alle articolazioni. Nessun paziente presentava dolori primitivi o centrali indipendenti da manifestazioni motorie. Al contrario, altre casistiche (5, 6) hanno evidenziato la possibile presenza di sintomi sensitivi puri o primitivi, dopo esclusione di condizioni attribuibili ad artrite, malattie muscoloscheletriche, o diabete. Queste manifestazioni dolorose primitive o centrali si presentano sotto forma di bruciori, formicolii, o fastidi non ben definiti, hanno un carattere incessante e atipico, non localizzano nei territori di radici o tronchi nervosi periferici e non sono giustificabili da rigidità o distonia. Negli ultimi anni, la ricerca si è indirizzata a verificare se dolori cronici fossero di più comune riscontro nella malattia di Parkinson rispetto alla popolazione generale. In particolare, nel corso del 2008 sono apparsi due studi caso-controllo. Uno studio francese di Negre-Pages et al. (7) ha valutato 450 pazienti con malattia di Parkinson provenienti da 25 centri. Di questi, 147 non avevano dolore, 25 riportavano problematiche dolorose non croniche, e 278 (62%) accusavano dolori cronici. Escludendo, sulla base di anamnesi ed esame clinico, una serie di possibili cause alternative di dolore, i ricercatori francesi identificavano dolore correlate alla malattia di Parkinson in 167 / 450 pazienti (37%) percentuale doppia rispetto alla frequenza di dolore in una popolazione di controllo. I pazienti con dolore correlato alla malattia di Parkinson riportavano un'età di esordio della sintomatologia motoria inferiore, ed una frequenza di depressione e complicanze motorie superiori rispetto ai pazienti senza dolore o con dolore non correlato alla malattia di Parkinson. Uno studio Italiano (8) ha paragonato frequenza e tipologia di dolore cronico in 402 parkinsoniani e 317 controlli di pari età provenienti da 9 centri tenendo conto del tempo intercorso tra esordio del dolore ed esordio delle sintomatologia motoria e di possibili fattori confondenti (come la presenza di patologie neurologiche e non neurologiche potenzialmente responsabili di sintomi dolorosi). In questo studio, il dolore distonico era appannaggio esclusivo dei pazienti parkinsoniani, mentre le diverse tipologie di dolore non distonico erano presenti anche nei controlli con frequenza complessivamente analoga. Focalizzando tuttavia sul dolore non distonico esordito in concomitanza con l'esordio della sintomatologia motoria o successivamente, è stata osservata una significativa associazione della malattia di Parkinson con il dolore crampiforme e con il dolore neuropatico centrale, ma non con il dolore artralgico o quello neuropatico periferico. Complessivamente, questi studi suggeriscono che certe tipologie di dolore sono realmente più frequenti nei parkinsoniani che nella popolazione generale e che il dolore correlato alla malattia di Parkinson può interessare da un quarto a un terzo dei pazienti (7, 8).

Fisiopatologia del dolore nella malattia di Parkinson

I meccanismi sottesi allo sviluppo della sintomatologia dolorosa nella malattia di Parkinson non sono completamente chiariti. Poiché i Gangli della Base sono coinvolti non solo nel controllo di funzioni motorie ma anche nella processazione di stimoli sensoriali nocicettivi e non nocicettivi, è possibile che un danno del sistema nigrostriatale si traduca in un alterato controllo dei Gangli della Base sulle aree cerebrali coinvolte nella processazione degli input nocicettivi. A supporto di questa ipotesi è stato documentato che i pazienti parkinsoniani anche in assenza di manife-

stazioni dolorose hanno una soglia al dolore più bassa rispetto ai soggetti sani ed un'alterata processazione degli input nocicettivi in aree corticali specifiche (9). Pertanto, i parkinsoniani condividerebbero una predisposizione al dolore collegata ai meccanismi fisiopatologici fondamentali della malattia. La comparsa e la tipologia delle manifestazioni dolorose potrebbe dipendere, almeno in parte, da fattori loco regionali come distonie, rigidità ecc.

Effetto dei farmaci antiparkinsoniani

Il dolore associato a distonia può fluttuare con la terapia farmacologica (10), mentre gli effetti della levodopa e dei dopamino-agonisti sul dolore non distonico non sono chiari. Non vi sono studi ad hoc sull'argomento ed i dati desumibili dagli studi descrittivi finora effettuati sono viziati dal disegno retrospettivo degli stessi.

Bibliografia

- 1) Fahn,S., Elton,R.L. & Members of the UPDRS Development Committee. Recent developments in Parkinson's disease. Fahn,S., Marsden,C.D., Calne,D. & Goldstein,M. (eds.), pp. 153-163 (Macmillan Healthcare Information, Florham Park,1987).
- 2) Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely and Jones, London (1817).
- 3) Lewy F.H. Die Lehre von Tonus und der Bewegung zugleich systematische Untersuchungen zur Klinik, Physiologie, Pathologie und Pathogenese der Paralysis agitans. Springer, Berlin (1923).
- 4) Goetz,C.G., Tanner,C.M., Levy,M., Wilson,R.S. & Garron,D.C. Pain in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **1**, 45-49 (1986).
- 5) Koller,W.C. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* **34**, 957-959 (1984).
- 6) Snider,S.R., Fahn,S., Isgreen,W.P. & Cote,L.J. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* **26**, 423-429 (1976).
- 7) Negre-Pages L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O, and DoPaMiP Study Group Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. *Movement Disorders* 2008;23:1361-1369
- 8) Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, Martino D, Fincati E, Fiaschi A, Moretto G, Abbruzzese G, Marchese R, Bonuccelli U, Del Dotto P, Barone P, De Vivo E, Albanese A, Antonini A, Canesi M, Lopiano L, Zibetti M, Nappi G, Martignoni E, Lamberti P, Tinazzi M. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol.* 2008 Sep;65(9):1191-4.
- 9) Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G, Fincati E, Smania N, Moretto G, Fiaschi A, Le Pera D, Valeriani M. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO2 laser evoked potentials. *Pain.* 2008 May;136(1-2):117-24.
- 10) Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet.* 1986 June 14;1(8494):1366-9.

Disturbi della Sessualità ed Ormoni Sessuali nella Malattia di Parkinson

Alberto Priori

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico

La salute sessuale è una parte rilevante della salute fisica e mentale e del benessere dell'individuo, avendo grande importanza nella qualità della vita. La salute sessuale è lo stato di benessere fisico, mentale e sociale correlato alle funzioni del sistema riproduttivo. La sessualità è poi particolarmente rilevante per la qualità della vita nelle patologie croniche come la malattia di Parkinson (MP), non solo per disturbi del paziente, ma anche per l'instaurarsi di alterate dinamiche relazionali con il partner che, spesso, è anche il care-giver. Per tali motivi, al fine di ottenere il massimo benessere del paziente, i disturbi sessuali (DS) devono essere attentamente valutati e gestiti nella MP. La MP coinvolge il sistema motorio, le funzioni psichiche, cognitive, ed autonome, ed è caratterizzata da disturbi motori e non motori. Tra questi ultimi i DS sono frequenti, influenzando negativamente sulla qualità della vita e sul benessere ma sono spesso trascurati per diverse ragioni: la reticenza dei pazienti sui disturbi sessuali, la mancanza di consapevolezza circa la possibile relazione tra DS e MP e la frequente omissione dell'anamnesi sessuale da parte del neurologo. Un altro aspetto da considerare è la relazione esistente fra MP e ormoni sessuali. Questi ultimi infatti, oltre probabilmente plasmare in modo differenziale il sistema nervoso nei due generi anche in risposta alla neurodegenerazione, hanno effetti sulle manifestazioni della malattia che possono avere implicazioni rilevanti nella pratica clinica.

Generalità sui disturbi sessuali nella malattia di Parkinson

I DS nella MP possono derivare dalle alterazioni motorie, autonome, psichiche o cognitive specifiche della malattia e coinvolgono sia il desiderio che la funzione sessuale. I DS nei pazienti con MP sono più frequenti nei pazienti che nei controlli di pari età, sono più frequenti nei maschi che nelle femmine con una alterazione dell'eccitamento anche per l'interferenza dei disturbi motori e degli altri disturbi non motori sul comportamento sessuale (scialorrea, seborrea, ipomimia, bradicinesia, acinesia, etc). I disturbi motori della MP comprendenti bradicinesia, rigidità, tremore, immobilità nel letto, difficoltà nei movimenti delle mani possono ostacolare il contatto fisico tra i due partner e rendere difficile l'eccitamento sessuale; ciò porta il paziente ad avere un ruolo sessuale più passivo, imponendo alla partner un ruolo più attivo. Alcuni cambiamenti fisici tipici del MP come la sudorazione eccessiva, la scialorrea, i disturbi della postura, i movimenti goffi, il tremore rendono i pazienti meno attraenti, mentre l'ipomimia può essere interpretata dal partner come mancanza di affetto o desiderio. I disturbi del sonno possono indurre alla sepa-

razione di letto dal partner che diminuisce ulteriormente le opportunità di contatto intimo. La depressione, l'ansia e l'apatia, frequentemente presenti nella MP possono anche determinare una ridotta funzione e soddisfazione sessuale. Infine, vari farmaci antiparkinsoniani ed antidepressivi possono contribuire alle DS sia in senso depressivo che con l'ipersessualità. Per esempio, la libido subisce un incremento variabile con la terapia dopaminergica: la L-DOPA: in 8% dei pazienti consente di ripristinare attività sessuale e in 1% induce ipersessualità; i dopaminoagonisti possono indurre ipersessualità nel 3% e apomorfina e ropinerolo hanno effetto eretogeno probabilmente per una stimolazione dei recettori D2 dell'area preottica, un incremento di ossitocina a livello del midollo lombosacrale. La MP può interferire con la sessualità anche attraverso un meccanismo più specifico. Infatti, il sistema dopaminergico (sia a livello meso-diencefalico che a livello spinale) è determinante nel desiderio e nell'eccitamento sessuale. La dopamina ha un'attività prosessuale agendo sull'area preottica mediale, nel n. accumbens e a livello spinale. Alterazioni della corteccia pre-frontale (la cui funzione è modulata dalla dopamina) sono frequentemente associate ad una sindrome abulica, caratterizzata da deficit di motivazione che coinvolge anche il desiderio sessuale, con conseguente deficit di eccitamento e difficoltà di raggiungimento dell'orgasmo. La degenerazione dei neuroni dopaminergici determina la compromissione di tali sistemi neuronali implicati nella funzione sessuale. Infine, dati neuropatologici indicano che le strutture cerebrali coinvolte nel comportamento sessuale sono interessate anche precocemente nella MP.

Disturbi della sessualità ed ormoni sessuali nell'uomo parkinsoniano

I DS nel maschio parkinsoniano sono: disfunzione erettile, insoddisfazione sessuale, eiaculazione precoce, anorgasmia, ipersessualità, parafilie. La quasi totalità dei partner di pazienti con MP riferiscono che i problemi legati alla sessualità sono fra quelli con maggiore impatto sulla qualità della loro vita, riportano una insoddisfazione sessuale e, anche se variabilmente in relazione alla fascia di età dei pazienti, si stima che fino a 2/3 dei pazienti riferiscono DS. È interessante notare che la disfunzione erettile si associa ad un maggiore rischio di MP in modo inversamente proporzionale all'età e la compresenza di disfunzione erettile, anosmia e a stipsi può contribuire a identificare soggetti a rischio. La disfunzione erettile è sicuramente il disturbo più frequente, particolarmente nei pazienti che hanno anche una sindrome delle gambe senza riposo, e praticamente più rilevante nel paziente parkinsoniano ma anche facilmente diagnosticabile ed attualmente ben controllabile con la terapia. Infatti gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (tadalafil, vardenafil, sildenafil) sono efficaci nella disfunzione erettile dei pazienti parkinsoniani, inducendo anche un miglioramento della depressione. Il sildenafil, il tadalafil ed il vardenafil inducono raramente lievi effetti collaterali transitori: cefalea, arrossamento cutaneo, dispepsia, rinite, alterazioni della visione, lombalgia e mialgia. Nella pratica clinica bisogna tuttavia usare alcune semplici accortezze: prima della prescrizione escludere sempre ipogonadismo effettuando il dosaggio del testosterone totale, testosterone libero, LH ed SHBG, evitare l'associazione con nitrati, doxasin e terazosin e valutare l'eventuale compresenza di ipotensione ortostatica. Esistono poi alcuni farmaci che richiedono un incremento del dosaggio degli inibitori della

fosfodiesterasi di tipo 5 come la rifampicina, il fenobarbitale, la fenitoina e la carbamazepina. Viceversa, la grave insufficienza epatica o renale, la concomitante assunzione di ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, ritonavir, e saquinavir impongono l'uso di dosi inferiori di questi farmaci. Non esistono controindicazioni assolute nei pazienti con cardiopatia ischemica. Oltre agli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, altri farmaci, seppure meno efficaci, possono essere considerati per trattare la disfunzione erettile nella MP come l'apomorfina ed il trazodone. L'apomorfina è particolarmente raccomandata nei pazienti con ipotensione ortostatica nei quali sono controindicati gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. L'eiaculazione precoce viene anche riportata spesso dai pazienti con MP, in alcuni casi in associazione con la disfunzione erettile. Sebbene la patogenesi della eiaculazione precoce nella MP possa riconoscere cause molteplici, poiché i meccanismi fisiologici coinvolti nella eiaculazione e nell'orgasmo sono essenzialmente dopaminergici e legati alla concentrazione di androgeni, è possibile ipotizzare che nella MP vi sia un alterato funzionamento dei circuiti neuronali responsabili dell'eiaculazione. La terapia dell'eiaculazione precoce quando associata alla disfunzione erettile si basa sempre sugli inibitori della fosfodiesterasi tipo 5 che spesso sono efficaci nel controllare entrambe i disturbi. Infine, si deve tenere presente la possibilità che si sviluppino comportamenti sessuali aberranti, ipersessualità o parafilie. Tale evenienza, seppure più rara degli altri DS è comunque più frequente in pazienti che abbiano una storia di abuso di alcol o di stupefacenti, disturbi del tono dell'umore, ansia, irritabilità o facile aggressività, uso di dopaminoagonisti o IMAO-B, età di esordio della MP giovanile e tratti di personalità volti alla continua ricerca di novità. È estremamente importante individuare nell'intervista anamnestica tali fattori di rischio, istruire attentamente il paziente ed il caregiver su tale evenienza ed impiegare con estrema cautela in tali soggetti le classi di farmaci potenzialmente responsabili di tali anomalie comportamentali che possono avere implicazioni giudiziarie per le quali vi possono essere rilevanti aspetti medico legali. In generale la sospensione del farmaco dopaminoagonista o del IMAO-B comporta la regressione di tali disturbi, ma può essere necessaria la somministrazione di neurolettici atipici, di antidepressivi o in casi estremi anche di farmaci antiandrogeni. Nel a caso invece in cui l'ipersessualità si associ a decadimento cognitivo lieve potrebbe essere utile l'impiego di inibitori dell'acetilcolinesterasi.

Altra possibile fonte di DS nei pazienti con MP è rappresentata dalle alterazioni delle concentrazioni di testosterone. Infatti, i ridotti livelli di testosterone costituiscono una possibile comorbidity facilmente diagnosticabile e trattabile nella MP. La ridotta disponibilità di testosterone è riscontrabile nel 20-25% dei maschi non parkinsoniani oltre i 60 anni ed è causa di depressione, affaticabilità, ansietà, mancanza d'energia e diminuita libido. Tutti questi disturbi rispondono bene alla terapia ormonale sostitutiva. La prevalenza di bassi livelli di testosterone nei pazienti parkinsoniani è del 30-50% ed è maggiore rispetto a quella della popolazione maschile non parkinsoniana. Il deficit di testosterone nella MP può amplificare i disturbi cognitivi e della cenestesi ed i sintomi non-motori. Nella MP esiste una correlazione inversa significativa fra i livelli di testosterone libero ed apatia ed una correlazione diretta tra i livelli di testosterone libero e la sensazione di astenia riferita dai pazienti. La terapia con testosterone nei pazienti che presentano ridotti livelli serici migliora i disturbi motori e quelli non motori. Per quanto riguarda i primi il testosterone migliora la scrittura, riduce il tremore, la lunghezza del pas-

so, la capacità di tagliare il cibo. Per quanto riguarda i secondi, il testosterone induce un miglioramento della depressione, dell'ansia, della libido, della disfunzione sessuale, delle performance sportive e lavorative e dell'energia tutti disturbi che sono invece spesso resistenti alla terapia antiparkinsoniana. È interessante notare che in pazienti con un deficit di testosterone di scarsa entità la terapia sostitutiva sembra non produrre miglioramenti significativi. La terapia con testosterone è controindicata nei pazienti con neoplasie sensibili agli androgeni (prostata, neoplasie mammarie) e va somministrata con cautela nei pazienti con un ematocrito elevato ed una elevata emoglobina, nei pazienti con apnee notturne e scompenso cardiaco congestizio. Durante il trattamento è raccomandabile il controllo periodico di PSA, ematocrito ed emoglobina, dell'assetto lipidico e dei parametri di funzionalità epatica.

Disturbi della sessualità ed ormoni sessuali nella donna parkinsoniana

Le pazienti parkinsoniane sessualmente attive sono meno soddisfatte della vita sessuale rispetto alla popolazione femminile di pari età, riportano una maggiore ansia o inibizione durante i rapporti, un ridotto turgore vaginale, una maggiore frequenza di gemizio urinario durante il coito. Come per l'uomo, questi disturbi possono essere in parte in relazione alla maggiore frequenza di depressione nelle femmine parkinsoniane. Nella donna parkinsoniana i DS più frequentemente riportati sono: difficoltà di eccitamento (89%), anorgasmia (75%), secchezza vaginale (67%), ridotta libido (47%), insoddisfazione sessuale (38%). Anche per le donne è stato proposto l'uso degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 per il trattamento della disfunzione sessuale sebbene il beneficio è di modesta entità (incremento della lubrificazione vaginale e della sensibilità clitoridea). Gli effetti del sildenafil sulla disfunzione sessuale femminile per esigui, risultano però più marcati nella popolazione di pazienti postmenopausali e in quelle che assumono antidepressivi. Un'altra possibilità di trattamento è rappresentata dall'impiego del testosterone. Infatti alcuni studi avrebbero suggerito che nelle pazienti in postmenopausa l'impiego della terapia con androgeni migliora la disfunzione sessuale. Tali benefici sono tuttavia contrastati dall'incremento di neoplasie mammarie nelle donne trattate con androgeni ed è quindi da sconsigliare in attesa di maggiori dati sulla sicurezza a lungo termine di tale trattamento.

Gli estrogeni esercitano in vitro un effetto neuroprotettivo sui neuroni nigrostriatali sia attraverso effetti genomici che postgenomici modulando l'interazione tra astrogli e meccanismi dell'infiammazione e della neuro degenerazione. Infatti, la risposta astrocitaria e microgliale al MPTP varia in relazione alla concentrazione di estrogeni con effetti diretti sulla sopravvivenza dei neuroni dopaminergici. Tuttavia, il ruolo della terapia estrogenica postmenopausale nella MP è ancora controverso sebbene alcuni studi suggeriscono che la terapia estrogenica migliora il quadro clinico. Per esempio, la terapia sostitutiva con estrogeni in pazienti parkinsoniane postmenopausali, seguita da un ciclo di terapia progestinica riduce le discinesie di picco dose senza effetti collaterali o altri effetti negativi sullo stato motorio. Inoltre, la terapia estrogenica postmenopausale potrebbe essere associata ad un ridotto rischio di MP nelle donne e ridurrebbe anche il rischio di sviluppare demenza nella MP.

Implicazioni per la pratica clinica

La presenza di disturbi della sessualità va sempre esplicitamente indagata nei pazienti con MP e nei partner, possibilmente da un sanitario dello stesso sesso e avvalendosi di semplici questionari specifici sia alla prima visita che durante il follow-up e particolarmente in relazione alla prescrizione di alcune categorie di farmaci che possono inibire o facilitare il comportamento sessuale. Nell'uomo anche in assenza di disturbi sessuali è importante uno screening ormonale periodico (dosaggio di testosterone totale, testosterone libero, SHBG, LH) per accertare l'eventuale presenza di ipogonadismo ed, eventualmente, prescrivere la terapia sostitutiva con testosterone (con controlli periodici di PSA, emocromo, ematocrito, funzionalità epatica) che può indurre un miglioramento anche dei disturbi parkinsoniani. In caso di disfunzione erettile, qualora il testosterone sia normale, una volta individuate le possibili rilevanti comorbidità che possono contribuire alla disfunzione erettile stessa (diabete, ipertensione, depressione, obesità, fumo, affezioni prostatiche/pelviche, dislipidemia) si dovrebbe ottimizzare la terapia con l'esclusione dei farmaci che possono avere un effetto inibitorio sul comportamento sessuale e con l'introduzione di farmaci che possano favorirla (apomorfina, pramipexolo, trazodone). Se ciò non fosse sufficiente possono essere prescritti inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) tranne che nei pazienti che abbiano ipotensione ortostatica ed evitando di associarli a nitrati e farmaci per l'ipertrofia prostatica. Infine, anche in assenza di DS e soprattutto con l'impiego di farmaci dopaminoagonisti ed IMAO-B, avvertire sempre il paziente ed il partner della possibile, seppure rara, evenienza di ipersessualità. In caso di comparsa di disturbi ipersessuali sospendere il dopaminoagonista e, se non sufficiente, impiegare neurolettici atipici. Nella donna il trattamento farmacologico dei DS è meno efficace ma può essere comunque ottimizzata la terapia con l'esclusione di farmaci che possono avere un effetto depressivo sulla sessualità e utilizzati farmaci che potenzialmente possono facilitarlo come l'apomorfina che nella donna in postmenopausa sembra incrementare il desiderio ed aumentare l'eccitamento sessuale. È comunque raccomandabile nelle donne parkinsoniane in postmenopausa considerare l'opportunità di terapia estroprogestinica sostitutiva.

Bibliografia essenziale

- Currie LJ, et al. Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2004;61:886-888
- Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. A comparative review of the options for treatment of erectile dysfunction. *Drugs* 2005;65:1621-1650
- Meco G, et al. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Park Rel Disord* 2008 doi:10.1016/j.parkreldis.2007.10.008
- Mitchel E, Thomas D, Burnet R. Testosterone improves motor function in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2006;13:133-136
- Morale MC, et al. Estrogen, neuroinflammation and neuroprotection in Parkinson's disease: glia dictates resistance versus vulnerability to neurodegeneration. *Neuroscience* 2006;138: 869-878
- Nicoletti A, et al. Hormonal replacement therapy in women with Parkinson disease and levodopa induced dyskinesia: a crossover trial. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:276-280.
- Okun MS, et al. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency. *Arch Neurol* 2002;59:807-811
- Okun MS, et al. Beneficial effects of testosterone Replacement for nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002;59:1750-1753.
- Okun MS, et al. Testosterone therapy in men with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:729-735
- Okun MS, et al. Plasma testosterone levels in Alzheimer and Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:411-413
- Qoubaitary A, Swerdloff RS, Wang C. Advances in male hormone substitution therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:1493-1506
- Ready RE, et al. Testosterone deficiency and apathy in Parkinson's disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1323-1326
- Welsh M, Hung L, Waters CH. Sexuality in woman with Parkinson's disease. *Mov. Disord*, 1997;12:923-927

Effetti di genere nella Malattia di Parkinson

Mario Zappia
Università di Catania

Dati sempre più numerosi presenti in letteratura supportano l'esistenza di differenze di genere nella Malattia di Parkinson (MP). Studi sperimentali in vivo e in vitro hanno ormai ampiamente dimostrato come gli ormoni sessuali influenzino in maniera significativa il sistema dopaminergico nigrostriatale; per esempio, è stato osservato che gli estrogeni modulano la trasmissione dopaminergica, promuovendo la sintesi e il rilascio di dopamina, alterandone la ricaptazione e la degradazione, oppure incrementando l'affinità nonché la densità dei recettori postsinaptici. Gli estrogeni, inoltre, esercitano un ruolo neuroprotettivo sulle cellule nigrali, sia mediante un'azione antiapoptotica e antiossidante che modulando l'azione di agenti neurotrofici. A tal proposito, è stata ripetutamente dimostrata la capacità degli ormoni sessuali di proteggere le cellule dopaminergiche dalla tossicità indotta da neurotossine come MPTP, amfetamina e 6-OHDA.¹ Oltre ai dati sperimentali, comunque, numerose sono le evidenze epidemiologiche e cliniche. L'incidenza della MP è maggiore negli uomini che nelle donne, con un rischio relativo complessivo M/F di 1.5, che però si riduce progressivamente nelle fasce d'età più alte, a supporto dell'ipotesi del ruolo centrale svolto dagli ormoni sessuali nel determinare tale differenza.² Inoltre, i maschi sembrerebbero avere una maggiore rapidità nella progressione di malattia,³ che avrebbe pertanto un decorso più benigno nelle donne. A conferma di tale dato, in uno studio retrospettivo, condotto su 250 soggetti affetti da MP, è stato evidenziato che le donne più frequentemente presentano tremore all'esordio di malattia e che la captazione di FP-CIT all'esame SPECT è maggiore rispetto agli uomini a parità di durata di malattia.⁴ Inoltre, nelle donne la durata di vita fertile correla positivamente con l'età all'esordio della MP.⁵ Dati contrastanti, invece, esistono sull'uso della terapia sostitutiva in menopausa e il rischio di sviluppare la malattia: Marder nel 1998 ha mostrato che l'uso di terapia estroprogestinica sarebbe correlato soltanto a un maggiore rischio di sviluppare demenza,⁶ mentre Currie e collaboratori, in un piccolo studio caso-controllo, hanno osservato un ridotto rischio di MP in donne che abbiano usato terapia sostitutiva in menopausa.⁷ È stato anche osservato che le donne presentano una maggiore propensione a sviluppare complicanze motorie: per esempio, le discinesie indotte dalla somministrazione di una singola dose di levodopa sono 3 volte più frequenti tra i pazienti di sesso femminile. L'osservazione che i parametri farmacocinetici della levodopa sono inversamente correlati al peso corporeo consente di ipotizzare che, a parità di dose somministrata, la maggiore frequenza di discinesie nelle donne possa essere dovuta al minore peso corporeo delle donne rispetto agli uomini con relativa maggiore biodisponibilità di levodopa nelle donne.⁸ Tuttavia, i fenomeni di tipo farmacocinetico non permettono, da soli, di comprendere completamente perché le donne vadano incontro più frequentemente a discinesie rispetto agli uomini. In questi ultimi, si è visto che fattori di natura genetica, come la presenza di una variante poli-

morfica del gene per il recettore DRD2, riducano il rischio di sviluppare discinesie. Nelle donne, il rischio collegato al genere di appartenenza è talmente forte da annullare qualsiasi altro effetto di tipo protettivo anche di natura genetica.⁹ Gli estrogeni sembrerebbero svolgere un'azione sintomatica, anche se non è ancora chiaro se esercitino un'azione antidopaminergica (come sembra dal riscontro di miglioramento della corea e delle discinesie tardive con terapia estrogenica) o, al contrario, prodopaminergica (ipotesi quest'ultima sostenuta da evidenze di una variabilità ciclica della sintomatologia parkinsoniana in rapporto al ciclo mestruale, con peggioramento motorio in fase premenstruale).¹⁰ In uno studio retrospettivo condotto su 138 donne affette da MP, con durata di malattia inferiore a 5 anni, è stato osservato che le donne precedentemente trattate con terapia sostitutiva estroprogestinica presentano un punteggio all'UPDRS inferiore rispetto a quelle mai precedentemente esposte. L'azione sintomatica degli ormoni sessuali, inoltre, è risultata più evidente all'aumentare dell'età, probabilmente come conseguenza di una maggiore durata dell'esposizione agli estrogeni esogeni.¹¹ In un piccolo studio clinico, Blanchet ha osservato che l'estradiolo somministrato ad alte dosi per via transdermica è in grado di determinare una riduzione significativa della soglia alla levodopa (ovvero della minima dose di levodopa necessaria a ottenere un miglioramento clinico pari almeno al 30%), ma non sono state evidenziate differenze nell'ampiezza e nella durata della risposta al farmaco; tale osservazione porterebbe a ipotizzare l'assenza di un'effetto antidopaminergico a breve termine esercitato dagli estrogeni esogeni.¹² Inoltre, in uno studio in doppio cieco, controllato, con basse dosi di Premarin (estrogeni equini coniugati) somministrato per via orale per 8 settimane e successivamente sospeso per 2 settimane, è stato evidenziato, nel gruppo trattato, un punteggio medio della sezione motoria dell'UPDRS significativamente inferiore rispetto alle donne non trattate, a supporto di un ipotetico effetto prodopaminergico degli estrogeni; tale azione si potrebbe spiegare con una maggiore disponibilità di dopamina a livello sinaptico, indotta dagli estrogeni.¹³ È stato anche ipotizzato che gli ormoni sessuali possano svolgere un effetto primariamente anti-discinetico, non necessariamente correlato a una possibile azione antidopaminergica. In un recente trial clinico in doppio cieco, controllato, cross-over, condotto su donne parkinsoniane in menopausa, un trattamento estroprogestinico di breve durata si è infatti dimostrato in grado di determinare un significativo miglioramento delle discinesie di picco indotte da levodopa, pur in assenza di un concomitante peggioramento della disabilità motoria.¹⁴ In conclusione, in base ai dati attualmente noti, talora contraddittori e non sempre conclusivi, la MP è fortemente influenzata da fattori legati al genere maschile o femminile ed è possibile ipotizzare che la terapia sostitutiva ormonale possa influenzare il trattamento di base della malattia.

Referenze

- 1) Saunders-Pullmann R. Estrogens and Parkinson disease. *Endocrine* 2003; 21: 81-87.
- 2) Taylor KSM, Cook JA, Counsel CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 905-906
- 3) Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1611-1615
- 4) Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 819-824
- 5) Ragonese P, D'Amelio M, Salemi G et al. Risk of Parkinson disease in women: effect of reproductive characteristics. *Neurology* 2004; 62: 2010-2014.
- 6) Marder K, Tang MX, Alfaró B et al. Postmenopausal estrogen use and Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology* 1998; 50: 1141-1143
- 7) Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM et al. Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 886-888
- 8) Zappia M, Crescibene L, Arabia G et al. Body weight influences pharmacokinetics of levodopa in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 79-82.
- 9) Zappia M, Annese G, Nicoletti G et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 601-605
- 10) Quinn NP, Marsden CD. Menstrual related fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; 1: 85-87
- 11) Saunders-Pullman R, Gordon-Elliott J, Parides M et al. The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 52:1417-21.
- 12) Blanchet PJ, Fang J, Hyland K et al. Short-term effects of high-dose 17 β -estradiol in postmenopausal PD patients: a crossover study. *Neurology* 1999; 53: 91-95.
- 13) Tsang KL, Ho SL, Lo SK. Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations. *Neurology* 2000; 54: 2292-8.
- 14) Nicoletti A, Arabia G, Pugliese P et al. Hormonal replacement therapy in women with Parkinson disease and levodopa-induced dyskinesia: a cross-over trial. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 276-280.

When is it justified to perform Deep Brain Stimulation within the course of Parkinson's disease?

Jens Volkmann

Dept. of Neurology, Christian-albrechts-University, Kiel, Germany

Clinical Efficacy of Deep Brain Stimulation

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) is the best established surgical treatment for Parkinson's disease. As of 2007 more than 25.000 patients were treated by subthalamic nucleus stimulation worldwide. A recent systematic review of STN-DBS commissioned by the Movement Disorder Society identified a total of 34 articles using Medline and Ovid databases from 1993 until 2004, which reported on the outcome from 37 cohorts comprising of 921 patients (1). STN-DBS significantly improved off-period motor symptoms and activities of daily living as indicated by and average reduction of the UPDRS II (activities of daily living) and III (motor) scores by 50% and 52%, respectively. The levodopa equivalent daily dosage of dopaminergic drugs could be reduced following surgery by 55.9%. Dyskinesia scores decreased after surgery on average by 69.1% and the duration of daily off periods by 68.2%. These outcome parameters underline the dramatic change in clinical status, that well selected patients can experience after successful STN-DBS. Patients with more severe off-period motor symptoms at baseline and a better responsiveness to levodopa, had the greatest benefit from STN-DBS according to this review. The most common serious adverse event related to surgery was intracranial hemorrhage in 3.9% of patients. Psychiatric sequelae were common. The authors conclude, that the current literature suggests a consistent beneficial effect of STN-DBS on motor symptoms and activities of daily living. The safety assessment, however, is limited by the small sample sizes and the uncontrolled nature of the open-label studies. The open-label follow up of two large cohorts suggests, that postoperative improvements in motor disability are sustained for up to five years after STN-DBS (2, 3). Parkinson's disease, however, progresses as reflected by a slight but significant worsening of the "on"-period motor score, in particular of axial symptoms including dysarthria, gait freezing or postural imbalance. Cognitive decline, apathy and frontal dysexecutive symptoms pose additional problems in the long-term management of DBS treated patients. An important shortcoming of current long-term studies of STN-DBS is the lack of a medically treated control group. Without this control group one cannot discern, whether STN-DBS has any positive or negative influence on the natural course of drug-treated PD. The neuropsychiatric problems reported after STN-DBS e.g. could be related to normal or accelerated disease progression, postoperative medication changes, long-term stimulation effects or a combination of all. STN-DBS is a non-curative therapy for Parkinson's disease, which will only be acceptable for patients if it reduces the burden of disease is more effectively reduced than optimal drug therapy. This fundamental question was addressed by a recent randomized controlled multicenter study comparing

neurostimulation to best medical management over a six-months period (4). The study included 156 patients with severe motor symptoms of Parkinson's disease, who were randomly assigned in pairs to receive either bilateral DBS of the subthalamic nucleus in combination with medical treatment or best medical therapy alone. Primary outcome of the trial was the change in health related quality of life (PDQ-39 score) after six months. The Parkinson's Disease Questionnaire-39 summary index was 41.8 ± 13.9 of 100 at baseline and 31.8 ± 16.3 at six months in the neurostimulation group compared with 39.6 ± 16.0 and 40.2 ± 14.5 in the medication group. This corresponded to an improvement of about 25 % in the neurostimulation group versus practically no change in the medication group. While serious adverse events were more common with neurostimulation than with medication alone and included a fatal intracerebral hematoma, and a suicide, the total number of adverse events was higher among medication-only patients. One patient in the medication-only group died from a car accident during a psychotic episode. This study has set a new standard for surgical trials in movement disorders for several reasons: First, it provided a realistic risk assessment of DBS in patients with advanced Parkinson's disease, whose natural course is already associated with major risks of disease or treatment related complications as evident in the medical control group. Second, it proved the symptomatic benefits of DBS to outlast any adverse effects of the surgery on disability and quality of life. Previous open-label studies had raised concerns about the safety of STN-DBS on cognition, mood or behaviour. Depression is known to have a higher impact on quality of life than motor symptoms in Parkinson's disease such that neuropsychiatric adverse effects of neurostimulation could cancel out the motor benefits. This study (4), however, found no evidence for an increased risk of cognitive or neuropsychiatric complications in the neurostimulation group, but confirmed a 25 % improvement of quality of life with STN-DBS, which was within the range of the improvements previously found in uncontrolled case series. A shortcoming of the study by Deuschl and colleagues (4) is the limited follow-up period of only 6 months. As outlined before, some DBS effects may only become apparent in the long-term. The results of other ongoing trials with a longer parallel group comparison such as the UK PD SURG trial (<http://www.pdsurg.bham.ac.uk>) or the US Veterans Administration trial CSP#468 are awaited and may help to further clarify the role of STN-DBS in the treatment algorithm of PD.

Patient selection

Despite the heterogeneity of surgical therapies for advanced Parkinson's disease, patient selection criteria are relatively uniform. Better results are obtained in patients with idiopathic Parkinson's disease, an excellent levodopa response, younger age and normal cognitive status.

DBS has not been evaluated for other forms of Parkinsonism than idiopathic Parkinson's disease. From the experience in few patients with progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy or other atypical Parkinsonian syndromes, who underwent DBS, one can conclude, that the overall progression of these disorders rapidly counteracts a possible transient benefit from surgery. Up to 10 % of the therapeutic failures after DBS may result from an inappropriate diagnosis of

Parkinson's disease (5), which underlines the importance of involving movement disorder specialists in the selection process. The benefit of subthalamic DBS can be closely predicted by the "best motor on-state" of a patient after taking a supratherapeutic dose of levodopa. Therefore, most centers routinely apply a levodopa challenge during the presurgical evaluation of surgical candidates. Symptoms that are not helped by levodopa, such as speech or postural problems do not improve with long-term stimulation. The one exception to the rule is parkinsonian tremor, which may be refractory to antiparkinsonian medication but respond nicely to DBS. Another important factor is the age at surgery (6, 7). Patients over age 70 carry an increased risk of surgical complications (8) including irreversible cognitive decline after surgery (9). Moreover, their "stimulation-on" state after surgery does not reach the "best-medical-on" state in contrast to younger patients (6). Russmann and colleagues (6) found in a retrospective analysis of their own series, that in particular gait and balance problems progressed after STN-DBS in the older patient group and became the primary reason for institutional care in 25%. Cognitive decline is closely linked to advanced neuropathological stages of Parkinson's disease. Because surgery may aggravate frontal dysexecutive scores or even global cognitive function in patients with preexisting cognitive deficits, careful neuropsychological testing is mandatory during presurgical evaluation. The evolution of dementia correlates clinically with the progression of levodopa-resistant axial motor symptoms of PD. Particular attention must therefore be given to patients with a history of frequent falls in the on-state or a poor pull-test response after the levodopa challenge. Currently surgery is performed in very advanced stages of Parkinson's disease after an average of 14 years of disease duration, when the psychosocial burden of the disease has been marked for many years. The majority of patients has retired from professional life, is dependent on help in their activities of daily living and has experienced marked changes in social participation due to the disease. Despite excellent motor improvements, these patients may have difficulties in returning to a "normal" life after STN-DBS. Schupbach and colleagues analyzed the factors contributing to psychosocial distress after DBS surgery in a group of 29 patients (10). These patients experienced marked improvements in Parkinsonian motor symptoms, activities of daily living and quality of life and had not signs of psychiatric disease. However, social adjustment as measured by the social adjustment scale did not improve after STN-DBS. Three types of maladjustment were observed: 19/29 patients expressed a feeling of strangeness and unfamiliarity with themselves. They had difficulties adopting to the new role after surgery and defining new goals in life after overcoming the burden of Parkinson's disease. Marital conflicts occurred in 17/24 patients living in couples before surgery and led to divorce in 3 couples. Only 9/16 patients who were working before surgery resumed their professional activity after surgery. Five of these patients preferred to engage in leisure activities instead of working while others felt unable to work despite excellent motor improvement. This study underlines, that deep brain stimulation is a therapy with profound impact on a patient's life, comparable to epilepsy surgery or organ transplantation. Maladjustment had previously been observed after these life changing medical procedures and multidisciplinary programs have been developed to help patients coping with reintegration.

The goal of improving quality of life and reducing the psychosocial burden of Parkinson's disease may be better achieved in younger patients operated at an ear-

lier stage of disease, once symptoms can no longer be managed optimally by medication. This time point is known among movement disorder specialists as the end of the “drug honeymoon period” in Parkinson’s disease when first motor complications start to emerge. In patients with young-onset PD mild fluctuations or dyskinesia may start as early as 3-5 years after disease onset. A small pilot study of the Paris group recently evaluated the impact of DBS at such an earlier stage. 20 patients with a short duration of PD (6.8 ± 1 year) were randomized to either immediate STN-DBS surgery or best medical treatment for a period of 18 months (11). Quality of life was significantly improved by 24% in the surgical group but did not change in nonsurgical patients. After 18 months, the severity of parkinsonian motor signs “off” medication, levodopa-induced motor complications, and daily levodopa dose were reduced by 69%, 83%, and 57% in operated patients and increased by 29%, 15%, and 12% in the group with medical treatment only. Adverse events were mild or transient, and overall psychiatric morbidity and anxiety improved in the surgical group. After these encouraging results a large binational multicenter trial (EARLYSTIM) was initiated in France and Germany in 2006 to further evaluate the concept of earlier subthalamic nucleus deep brain stimulation in suitable patients with Parkinson’s disease. In the past years we have witnessed a paradigmatic change in movement disorder surgery from a „last resort treatment“ for most incapacitating motor symptoms to a routine therapy targeting quality of life and functional independence. The different levels of functioning of a patient within the multidimensional physical-psycho-social framework of health-related quality of life are best evaluated in a multidisciplinary team of neurologists, neurosurgeons, psychologists, psychiatrists, specialised nurses and social workers. The symptomatic assessment of motor and cognitive function during the presurgical assessment is supplemented in our clinical practice by a psychiatric assessment to identify comorbidities and disease or treatment related psychiatric complications. Moreover, areas of risk for social maladjustment are explored in one or several psychological interviews with the patient and a caregiver during the presurgical evaluation. The exploration should cover professional and leisure activities, social support, marital satisfaction, coping, future goals and expectations from surgery. Unrealistic expectations need to be corrected before advising surgery to prevent disappointment with the outcome. The multifaceted views are combined to an individual risk-benefit analysis, which is discussed with the patient and balanced against alternative treatment options.

Bibliography

- 1) Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Disord* 2006;21 Suppl 14:S219-237.
- 2) Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1640-1644.
- 3) 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;349:1925-1934.
- 4) Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 2006;355:896-908.
- 5) Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol* 2005;62:1250-1255.
- 6) Russmann H, Ghika J, Villemure JG, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 2004;63:1952-1954.
- 7) Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002;59:932-934.
- 8) Voges J, Hilker R, Botzel K, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 2007;22:1486-1489.
- 9) Saint-Cyr JA, Trepanier LL. Neuropsychologic assessment of patients for movement disorder surgery. *Mov Disord* 2000;15:771-783.
- 10) Schupbach M, Gargiulo M, Welter ML, et al. Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology* 2006;66:1811-1816.
- 11) Schupbach WM, Maltete D, Houeto JL, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2007;68:267-271.

Nuovi target della DBS

Alessandro Stefani, Roma

La neurochirurgia stereotassica ha conquistato un posto di rilievo nella terapia del Morbo di Parkinson (MdP). La *deep brain stimulation* (DBS) del nucleo sottotalamico (STN) consente, tra gli altri, un controllo meno fluttuante dei segni motori, una riduzione del carico di L-DOPA e dopamino-mimetici, una qualità di vita accettabile per molti pazienti altrimenti condannati a discinesie invalidanti. L'efficacia media di tale strategia terapeutica è elevata, i costi ragionevoli e le complicazioni infrequenti. Peraltro, la STN-DBS promuove benefici incerti sulle turbe posturali e non sembra recitare ruoli francamente neuroprotettivi o di rallentamento della malattia; inoltre, sul campo, non va del tutto escluso un rischio potenziale di turbe psichiche o cognitive (apatia, ridotta fluenza verbale). Ciò per certi versi ha limitato l'indicazione della chirurgia a "nicchie" di pazienti troppo complicati da gestire con cocktail farmacologici; e, per converso, ha stimolato la ricerca clinica tesa ad identificare, se possibile, target differenti. Questo breve excursus mira a descrivere in che misura, oggi, si disponga di target alternativi a STN (globo pallido interno, GPi; nuclei intralaminari del talamo, IL; nucleo peduncolopontino - PPN); e se, altresì, siano in corso valutazioni che mirano a modificare i protocolli di utilizzo della tradizionale STN-DBS. L'esperienza dell'ultimo decennio ha confermato che la stimolazione del GPi è stata, forse, prematuramente accantonata (1). Studi di confronto con STN hanno suggerito infatti che la GPi-DBS è competitiva, almeno nel controllo delle discinesie (2). Resta, a nostro giudizio, maggiore il rischio intra-operatorio e implicitamente necessario, stante la complessa anatomia funzionale del nucleo, l'utilizzo di numerose vie esplorative per prolungate indagini elettrofisiologiche. Un ragionamento a parte merita la disamina della DBS in aree non strettamente coinvolte nel circuito nigrostriatale, segnatamente i nuclei IL del talamo mediale (centromediano - parafascicolare) ed il PPN. Per il complesso IL, sono emerse evidenze che ne suggeriscono l'efficacia nel controllare il tremore Parkinsoniano resistente anche alla stessa STN-DBS (3), a conferma di segnalazioni di altri gruppi (Krauss, Caparros-Lefevre, Benabid). L'efficacia sul tremore della IL-DBS non dovrebbe dipendere da una irradiazione del campo alle strutture viciniori (VOA/VIM); piuttosto, riteniamo plausibile sia una modulazione intrinseca di unità a scarica tremorigena (4) sia l'alterazione a distanza di vie proiettive (ad esempio sugli interneuroni striatali). D'altro canto, è necessario estendere tali considerazioni ad una corte più ampia di pazienti tremorigeni (magari sottoposti a impianto monolaterale in centromediano). Tre anni di analisi sugli effetti della stimolazione a bassa frequenza (10-25 Hz) del PPN, in pazienti che hanno ricevuto il doppio impianto (STN + PPN), ci consentono valutazioni meno aneddotiche di un tempo (5). L'efficacia sugli score motori (UPDRS parte III) rimane molto inferiore a quella da STN-DBS (mediamente -28 % vs. 45% a 3 anni); l'impatto sul *gait* altrettanto variabile (soprattutto non significativa la differenza tra PPN e STN-DBS). Questi risultati scoraggianti possono dipendere dal fatto che la parte francamente "anti-acinetica" del nucleo (di per sé composito, si pensi alle componenti colinergi-

che e glutamatergiche ed alle sue molteplici efferenze sia ascendenti che discendenti) corrisponde alla porzione squisitamente rostrale. Sono dunque numerosi gli elementi (l'ingombro meccanico del catetere, l'ampiezza del campo elettrico liberato, la necessità di utilizzo di traiettorie di "sicurezza" lievemente più antero-laterali di quelle ideali, 6) tali da rendere improbabile la stimolazione della sub-regione di PPN al confine tra mesencefalo e ponte; in definitiva, ad oggi, è quasi impossibile non promuovere effetti a-specifici. Va comunque ricordato che, in tutti i 6 pazienti della nostra serie originale, PPN-DBS esercitava un potente effetto sulla soglia del riflesso H ad indicare che il nostro target era in grado di modulare le vie reticolo-spinali (7). Il follow-up a 2-3 anni, comunque, è stato esteso all'esplorazione di aspetti non motori quali architettura e qualità del sonno e prestazioni cognitive. Tali investigazioni hanno messo in luce dati impreveduti. In almeno 4 dei pazienti con impianto bilaterale di PPN + STN, la stimolazione ciclica (solo notturna) del PPN a 25 Hz favoriva un controllo significativo dei cosiddetti RBD. Quando poi fu possibile analizzare mediante polisonnografie la struttura del sonno in un paziente studiato sin dalla fine degli anni 90, si evinceva che solo PPN-DBS (e non combinazioni diverse di agonisti né STN-DBS) otteneva un significativo calo dei risvegli notturni ed un recupero percentuale sia delle fasi profonde che delle fasi REM (8). Lo studio cognitivo, inoltre, ci permette di concludere che la condizione PPN-ON introduce minimi ma significativi miglioramenti nell'espletamento delle funzioni esecutive, sia sul versante working memory che della fluency verbale (tanto più rilevante se si considerano le osservazioni in senso opposto in corso di STN-DBS). Tali considerazioni non dovrebbero trarre in inganno. La modesta efficacia clinica globale della PPN-DBS (almeno se paragonata alla canonica STN-DBS) ci rende scettici nel proporlo ad una platea estesa di pazienti. È plausibile che rappresenti una opzione solo per casi peculiari nei quali il declino del beneficio da pregresso impianto in STN o GPi (o la compresenza di deficit cognitivi) impedisca altre strade. In tale contesto, sarà inoltre utile, per la comunità scientifica internazionale, conoscere i dati del follow-up clinico di quei pazienti impiantati unilateralmente, sia a Toronto (gruppo di Lozano, 9) che a Roma (Mazzone). La ricerca di target alternativi è un campo aperto di indagine anche se, ad oggi, la superiorità complessiva di STN-DBS non sembra in discussione. Ulteriore conferma proviene dagli studi con *local field potentials* che dimostrerebbero come STN-DBS sia in grado di modulare quei ritmi patologici sottesi ai segni ipocinetici (ribilanciando le frequenze beta/alfa). Ne consegue che gli investimenti nella cosiddetta strategia multi-target (combinazione di più strutture allo scopo di combattere profili sintomatologici complessi) (10) potrebbero scemare. Piuttosto, stanno emergendo da un lato modalità non tradizionali di stimolazione di STN quali la c.d. "bassa frequenza" (60 Hz, efficaci sulla acinesia e sulle turbe della marcia?), dall'altro la possibilità di limitare, almeno inizialmente, la chirurgia stereotassica ad un singolo STN (controlaterale al lato d'esordio della sindrome extrapiramidale); e ciò sempre al fine di ridurre i costi e l'impatto sulle funzioni cognitive. Non va infine sottaciuto che l'ottimizzazione del lavoro di equipe ed il consolidamento di team con alta specializzazione sta consentendo di lumeggiare l'impianto in STN non solo come "chance finale" del percorso terapeutico ma come opzione relativamente anticipata, ad esempio su pazienti ad esordio giovanile e/o con Parkinson monogenici; ciò muterà radicalmente la nostra prospettiva, poiché fornirà dati abbondanti su follow-up molto prolungati (decenni) e valutazioni comparative rispetto a terapie mediche e riabilitative correttamente impostate sin dall'inizio.

Referenze

- 1) M.C. Rodriguez-Oroz, J.A. Obeso, A.E. Lang, et al, Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 128 (2005) 2240-9.
- 2) A. Peppe, M. Pierantozzi, A. Bassi, et al., Stimulation of the subthalamic nucleus compared with the globus pallidus internus in patients with Parkinson disease. *J. Neurosurg.* 101 (2004) 195-200.
- 3) Peppe, A. Gasbarra, A. Stefani, C., et al. Deep brain stimulation of CM/Pf thalamus could be the new elective target for tremor in advanced Parkinson's disease ? *Parkinsonism & Rel Disorders*, 14 (2008) 501-4.
- 4) M. Magnin, A. Morel, D. Jeanmonod, Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience* 96 (2000) 549-64.
- 5) Stefani A, Lozano AM, Peppe A et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 130 (2007) 1596-1607.
- 6) Zrinzo L, Zrinzo LV, Tisch S et al. Stereotactic localization of the human pedunculopontine nucleus: atlas-based coordinates and validation of a magnetic resonance imaging protocol for direct localization. *Brain* 131 (2008) 1588-1598.
- 7) Pierantozzi M, Palmieri MG, Galati S, et al. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation changes spinal cord excitability in Parkinson's disease patients. *J Neural Transm* 115 (2008) 731-735.
- 8) Romigi A, Placidi F, Peppe A et al. Pedunculopontine nucleus stimulation influences REM sleep in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15: e64-65.
- 9) Strafella AP, Lozano AM, Ballanger B, Poon YY, Lang AE, Moro E. rCBF changes associated with PPN stimulation in a patient with Parkinson's disease: a PET study. *Mov Disord* 23 (2008) 1051-1054.
- 10) Stefani A, Peppe A, Pierantozzi M, et al. Multi-target strategy for Parkinsonian patients: the role of deep brain stimulation in the centromedian-parafascicular complex. *Brain Res Bull* 2008 Sep 20. [Epub ahead of print]

La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) nella Malattia di Parkinson

Giuseppe MECO, Carlo PURCARO

U.O.D. Centro Parkinson (DAI Neurologia e Psichiatria) Policlinico Universitario "Umberto I", Università "La Sapienza", Roma

La malattia di Parkinson (MP) pur essendo classificata come disturbo del movimento è caratterizzata molto spesso da disturbi psichiatrici che comportano un carico per il paziente e per il Tra le complicanze psichiatriche della malattia di Parkinson possiamo distinguere quelle indipendenti dalla terapia come la depressione e il disturbo d'ansia e quelle invece scatenate dalla terapia dopaminergica come la psicosi e i disturbi del controllo degli impulsi. Quest'ultimo termine raccoglie svariate condizioni cliniche che si possono manifestare nel corso della malattia di Parkinson ovvero: il gambling (gioco d'azzardo) patologico, lo shopping patologico, l'ipersessualità, l'alimentazione compulsiva, il 'punding' e infine la sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS). Tale disturbo è anche denominato Sindrome da disregolazione edonistica omeostatica (HHD ovvero Hedonistic Homeostatic Dysregulation).

I DISTURBI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI sono una entità prevista dalla nosografia psichiatrica indipendentemente dalla malattia di Parkinson. Il DSM-IV infatti li riunisce in una categoria a parte in quanto non classificati altrove. In questa categoria rientrano quadri come il gioco d'azzardo patologico, la piromania, la cleptomania e la tricotillomania [1, 2]. Altri disturbi o non sono previsti dal DSM-IV (come ad esempio il 'punding') o sono classificati altrove (alimentazione compulsiva) oppure si ritrovano nell'ambito del disturbo del controllo degli impulsi non altrimenti specificato (N.A.S.): è il caso dello shopping compulsivo, della dipendenza da videogiochi, del comportamento sessuale compulsivo e dell'automutilazione ripetitiva [1, 2]. La DDS infine non è previsto dal DSM-IV in quanto è una sindrome di recente osservazione e legata solamente alla malattia di Parkinson e alla terapia dopaminergica della stessa. Caratteristiche comuni a tutti i disturbi del controllo degli impulsi sono: incapacità di resistere all'impulso, alla spinta o alla tentazione di eseguire un atto pericoloso per la persona o per gli altri; un crescente senso di tensione o attivazione prima di commettere l'atto; un senso di piacere, gratificazione o release al momento di commettere l'atto.

La SINDROME DA DISREGOLAZIONE DOPAMINERGICA (DDS) è una sindrome neuropsichiatrica recentemente descritta [3, 4] che si manifesta in corso di malattia di Parkinson trattata con farmaci dopaminergici. Tale condizione è caratterizzata da comportamenti di auto-somministrazione sregolata e di dipendenza dai farmaci dopaminergici. I pazienti affetti da DDS iniziano ad incrementare spontaneamente e progressivamente il numero di somministrazioni di farmaci dopaminergici e ad aumentare il dosaggio ad ogni somministrazione, in maniera non propor-

zionale a quanto richiesto per il controllo dei sintomi motori. I pazienti inoltre cercano di nascondere al medico curante il reale dosaggio di terapia dopaminergica assunta e fanno resistenza al tentativo del medico di ridurla. Molto spesso tali pazienti presentano discinesie imponenti ma straordinariamente ben tollerate dato lo scarso 'insight' e la alterata percezione dell'ON che hanno.

Si realizzano quindi i tipici fenomeni della dipendenza ovvero la tolleranza (con bisogno di dosi sempre più elevate per raggiungere l'effetto desiderato) e la dipendenza. Si associano spesso disturbi del comportamento e dell'umore, da attribuire agli alti livelli di farmaci dopaminergici, come allucinazioni, stati maniacali, aggressività, agitazione psicomotoria e deliri. La riduzione della terapia invece può causare un intenso stato depressivo. Nella maggioranza dei casi c'è infine una grave compromissione del livello di funzione sociale ed occupazionale legata sia alla stessa DDS, sia ai disturbi dell'umore correlati, sia agli altri disturbi del controllo degli impulsi (ad es. gambling) che, come vedremo, spesso si associano alla DDS e che causano difficoltà legali, problemi finanziari ...

Da un punto di vista EPIDEMIOLOGICO sembrano essere colpiti più frequentemente da DDS pazienti maschi e con esordio giovanile di malattia di Parkinson. Altri fattori di rischio sono una storia di disturbi dell'umore e l'anamnesi personale o familiare positiva per disturbi psichiatrici. La reale prevalenza di questa sindrome è difficilmente stimabile data la frequente difficoltà del paziente e dei parenti nel parlare al medico del problema. In un recente lavoro Pezzella et al [4] hanno riportato una prevalenza del 3.4% tra i pazienti parkinsoniani.

Vari altri comportamenti impulsivi (o ICD impulse-control disorders) sono assai spesso associati alla DDS e probabilmente slatentizzati dalle alte dosi di terapia dopaminergica. Va sottolineato come tali comportamenti si possano manifestare nei pazienti con malattia di Parkinson in terapia anche indipendentemente dalla DDS ovvero dalla dipendenza da farmaci dopaminergici e sono descritti anche nella popolazione sana. Tra queste manifestazioni abbiamo:

- **GAMBLING** patologico: impossibilità da parte del paziente di resistere all'impulso del gioco nonostante importanti conseguenze personali, familiari o occupazionali. Recenti studi riportano una prevalenza di questa condizione dello 0,4% nella popolazione adulta sana. Tale condizione sarebbe più frequente in pazienti parkinsoniani con una prevalenza che a seconda degli studi varia tra lo 0,5 e il 6,6%. Vi è un predominante ruolo dei dopamino-agonisti nello scatenamento di questa condizione e quindi la riduzione del dosaggio o la sospensione di tali farmaci dovrebbe essere considerata come strategia terapeutica prima di pensare all'utilizzo di neurolettici atipici o di SSRI [5].
- **SESSUALITÀ COMPULSIVA**: sindrome caratterizzata dalla necessità impellente e frequente di esperienze sessuali e dalla polarizzazione del pensiero su fantasie sessuali ricorrenti e intense che interferiscono negativamente con la vita quotidiana. A volte si possono manifestare comportamenti parafilici (esibizionismo, voyeurismo...). Recenti studi epidemiologici suggeriscono una prevalenza di tale disturbo, nei pazienti parkinsoniani in terapia, del 7,2%, sette volte maggiore di quella della popolazione generale che è pari all'1% [6]. Tale disturbo è più fre-

- quente nel sesso maschile e la strategia terapeutica è la stessa descritta per il gambling.
- ALIMENTAZIONE COMPULSIVA: definita come consumo incontrollabile di una grande quantità di cibo in eccesso rispetto a quella necessaria ad alleviare la fame. Sette pazienti parkinsoniani in terapia dopaminergica con tale sindrome sono stati recentemente descritti [7]. Tutti erano pazienti con esordio di MP in età giovanile e trattati con pramipexolo.
 - SHOPPING PATOLOGICO: disturbo caratterizzato dall'impulso irrefrenabile ed immediato all'acquisto e da una tensione crescente alleviata solo comprando nonostante la compromissione della sfera finanziaria e relazionale. Questo disturbo ha una frequenza stimata tra il 2 e l'8 % nella popolazione generale mentre ad oggi solo due casi sono stati riportati da Voon e colleghi nel 2006 [8] in pazienti parkinsoniani in terapia con dopamino-agonisti
 - PUNDING: è un disturbo del controllo degli impulsi più raro, descritto in pazienti con MP in terapia dopaminergica e caratterizzato dalla presenza di stereotipie motorie, comportamenti aberranti senza scopo o collezionismo senza insight per il disturbo [9]

Svariate sono le ipotesi PATOGENETICHE per spiegare la presenza di DDS e di disturbi da discontrollo degli impulsi nella malattia di Parkinson [1]. Secondo l'opinione più frequente nella malattia di Parkinson vi è una degenerazione non solo dei neuroni dopaminergici nigro-striatali ma anche una rarefazione dei neuroni dopaminergici che a partire dall'area tegmentale ventrale arrivano a varie zone limbiche e corticali frontali. Queste aree sono fortemente correlate come noto al comportamento ed all'emotività. La progressiva denervazione dopaminergica di queste aree nella MP renderebbe conto della elevata frequenza di depressione ed anedonia in questa malattia. A lungo andare inoltre i recettori dopaminergici di queste aree vengono iperespressi per meccanismi di up-regulation da denervazione e la loro stimolazione ad opera dei farmaci dopaminergici potrebbe scatenare i disturbi da discontrollo degli impulsi in soggetti predisposti, forse anche geneticamente come dimostrato dal fatto che c'è associazione tra gambling e polimorfismo genetico del recettore DRD 2 [10]. La patogenesi però è sicuramente più complessa di quella qui suggerita; è probabile che anche altri sistemi neurotrasmettitoriali (ad es. serotoninergico) vengano coinvolti come dimostrato dal fatto che i farmaci SSRI si sono a volte rivelati utili nei confronti dei disturbi del controllo degli impulsi. Per quanto concerne più strettamente alla DDS, essa va considerata una forma particolare di disturbo del controllo degli impulsi in quanto condivide certe caratteristiche psicopatologiche con i disturbi da abuso di sostanze. Come capita infatti per le principali droghe d'abuso conosciute, anche nel caso dei farmaci dopaminergici in soggetti con DDS si verificherebbe un fenomeno di 'addiction', che potrebbe dipendere sia dalle caratteristiche intrinseche delle sostanze stesse sia dalla reattività di coloro che la assumono. Un ruolo importante sarebbe inoltre rivestito nella patogenesi della DDS dal nucleo accumbens, chiamato spesso in causa anche nella patogenesi dei disturbi da abuso di sostanze. Lo studio del profilo di personalità dei soggetti affetti da DDS mostra come ci sia una certa preponderanza dell'aspetto 'novelty-seeking', ovvero della ricerca di esperienze rischiose ed estreme, in maniera analoga a quanto avviene nei soggetti con tossicodipendenza. Questa tendenza al 'novelty-seeking' potrebbe oltretutto essere geneticamente determinata e dipendere dai di-

versi sottotipi di recettori dopaminergici. In conclusione la DDS e i disturbi da discontrollo degli impulsi sono stati a lungo un problema sommerso e poco affrontato nella gestione della malattia di Parkinson. I più recenti studi però sottolineano l'importanza di questi disturbi e quindi devono spingere il neurologo ad una attenta prevenzione e ad un trattamento precoce di questi disturbi nei pazienti parkinsoniani, onde prevenire le devastanti conseguenze che possono portare alla qualità della vita del paziente e dei suoi familiari. In particolare la comparsa di DDS o di altri ICD possono implicare non solo la necessità di ridurre la terapia dopaminergica ma anche l'utilizzo di altri trattamenti farmacologici (antipsicotici, SSRI...) ed eventualmente interventi psicosociali e riabilitativi.

Bibliografia

- [1] Black KJ, Friedman JH. Repetitive and impulsive behaviors in treated Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 67: 1118-19.
- [2] DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 4. Copyright American Psychiatric Association, Washington, 1994.
- [3] Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic Homeostatic Dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 423-428.
- [4] Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, Mecco G. Prevalence and clinical features of Hedonistic Homeostatic Dysregulation in Parkinson's disease. *Movement disorders* 2005; 20, 1, 77-81.
- [5] Lader M. Antiparkinsonian medication and pathological gambling. *CNS Drugs*. 2008;22(5):407-16. Review.
- [6] Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Sep;11(6):381-6.
- [7] Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord*. 2006 Apr;21(4):524-9.
- [8] Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1254-7.
- [9] Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1179-81.
- [10] Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D, Chiu C, Dietz G, Gade R. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics*. 1996 Jun;6(3):223-34.

Fattori di rischio delle discinesie

Giovanni Fabbrini, Maria Bloise

Dipartimento Scienze Neurologiche Sapienza Università di Roma

Definizione del problema

Le complicazioni motorie più frequenti nella malattia di Parkinson in corso di terapia prolungata con L-Dopa sono le fluttuazioni motorie e le discinesie (Mardsen et al, 1982). Le discinesie contribuiscono in modo significativo al problema generale della disabilità e della qualità della vita nei pazienti parkinsoniani, soprattutto nelle fasi avanzate, quando di solito sono più gravi e spesso anche accompagnate da dolore. La frequenza delle discinesie nei pazienti parkinsoniani varia dal 30 all'80%. Tale ampia variabilità dipende in primo luogo dal metodo adoperato per la determinazione della presenza delle discinesie (diario di autovalutazione, misure obiettive, uso di procedure standardizzate di attivazione motoria), dalla situazione clinica (pazienti ambulatoriali afferenti ad ambulatori di neurologia generale o ambulatori specializzati nella cura della malattia di Parkinson) (Ahlskog and Muentner 2001). Le discinesie sono solitamente localizzate agli arti, alle estremità, nel tronco e nella muscolatura bucco-linguo-facciale, e più raramente nella muscolatura addominale e toracica (Jankovic, 2001). Le discinesie possono essere classificate in distonia della fase off, discinesie difasiche (inizio e fine dose) e discinesie di picco. La distonia della fase off di solito correla con la acinesia che precede l'effetto farmacologico della L-Dopa. Le discinesie di inizio-fine-dose correlano rispettivamente con la salita e la discesa dei livelli plasmatici di L-Dopa.

Le discinesie difasiche predominano agli arti inferiori, possono essere distoniche o ballistiche in natura e sono spesso accompagnate da dolore, mentre le discinesie di picco interessano prevalentemente gli arti superiori, il tronco ed il capo, hanno un fenotipo coreico e sono solitamente meno invalidanti e non dolorose (Muentner et al, 1977, Fabbrini et al, 2007). I diversi tipi di discinesie non sono esclusive, potendosi presentare nel singolo paziente una combinazione di movimenti coreici e distonici, discinesie di picco dose e discinesie di inizio-fine dose. Discinesie meno frequenti o rare sono le discinesie respiratorie, oculari e miocloniche. Le discinesie sono di solito legate all'uso di L-Dopa, tuttavia possono presentarsi anche dopo somministrazione di dopamino-agonisti. La fenomenologia è comunque sovrapponibile a quella delle discinesie indotte da L-Dopa.

I fattori di rischio

L'età d'esordio giovanile, la durata della malattia, la durata del trattamento con L-Dopa, l'esposizione totale alla L-Dopa, il sesso femminile, e possibili vari determinanti genetici sono tra i fattori di rischio più implicati e riconosciuti nell'in-

sorgenza delle discinesie (Van Gerpen et al, 2006). Alcuni studi avrebbero anche osservato che le discinesie sono più frequenti nei pazienti con forma acinetico-rigida rispetto ai pazienti con forma tremorigena. In particolare però è stato ben dimostrato in diversi modelli animali che la gravità della denervazione dopaminergica, strettamente correlata alla gravità dei sintomi motori che caratterizzano la malattia, è probabilmente il fattore predittivo più importante dell'insorgenza delle discinesie. La correlazione tra gravità della denervazione dopaminergica ed insorgenza di discinesie è confermata indirettamente anche nell'uomo dallo studio della distribuzione topografica e somatotopica delle discinesie. Le discinesie tendono infatti a presentarsi e ad essere più gravi dallo stesso lato del corpo dove si sono manifestati prima i segni motori caratteristici della malattia di Parkinson, soprattutto nei pazienti con esordio unilaterale e chiara asimmetria dei disturbi motori. Monet e coll (1971) evidenziarono in uno studio su 51 pazienti parkinsoniani che le discinesie erano presenti unilateralmente in 18 pazienti, e in 14 di questi pazienti le discinesie erano presenti nel lato più affetto da segni parkinsoniani. Anche Horstnik e coll (1990) hanno dimostrato che le discinesie erano più gravi nel lato più affetto dai segni motori, che nella maggior parte dei pazienti corrispondeva al lato di esordio dei sintomi motori. Usando test acuti di stimolazione dopaminergica in pazienti parkinsoniani in stadio avanzato di malattia, Marconi e coll (1994) hanno dimostrato che le discinesie di solito iniziano nel piede del lato clinicamente più affetto dai sintomi motori, per poi diffondere controlateralmente sino a coinvolgere anche gli arti superiori, il tronco ed i muscoli del volto. Anche Vidahilet e coll (1994), studiando 20 pazienti parkinsoniani durante un test acuto con L-Dopa, evidenziarono che le discinesie iniziavano unilateralmente nel piede del lato più affetto dai sintomi motori; inoltre le discinesie rimanevano unilaterali nella maggior parte dei pazienti e diffondevano controlateralmente in 5 pazienti. Anche la distonia della fase off e le discinesie difasiche tendono a coinvolgere più frequentemente la parte del corpo inizialmente affetta dai sintomi motori (Poewe et al 1988). Il fatto che le discinesie tendano ad interessare precocemente l'arto inferiore è stato spiegato sulla base del dato che le vie dopaminergiche precocemente degenerate sono quelle che innervano lo striato dorsolaterale, che corrisponde somatotopicamente alla area del piede innervata dalla substantia nigra. Tuttavia esistono diverse osservazioni cliniche che hanno dimostrato come le discinesie possano iniziare bilateralmente agli arti o anche al capo (Grandas et al, 1999). In questi casi la correlazione tra modalità di esordio e gravità dei sintomi motori e modalità di esordio e gravità delle discinesie non sembra seguire il modello descritto in precedenza. Con l'avanzare della malattia le discinesie, che come detto spesso esordiscono unilateralmente, tendono a diffondere controlateralmente e a coinvolgere il tronco ed il capo. Questo andamento clinico tuttavia non avviene in tutti i pazienti, in quanto in una proporzione di casi le discinesie possono rimanere localizzate ad una parte specifica del corpo. La diffusione delle discinesie ad altre aree del corpo è un fenomeno importante, perchè può significare maggiore disabilità. Se le discinesie dipendono in massima parte dalla gravità della malattia, sarebbe lecito attendersi che le discinesie tendano a diffondere nei pazienti con malattia più grave. Tuttavia non vi sono studi che abbiano messo in relazione la diffusione delle discinesie con la sede di inizio della sintomatologia motoria, né con la gravità dei sintomi motori, né con l'uso di differenti strategie farmacologiche.

Conclusioni

Le discinesie sono un fenomeno ben studiato dal punto di vista epidemiologico, fenomenologico, e clinico. I fattori di rischio sono abbastanza ben definiti, e la conoscenza di questi permette oggi di indirizzare la terapia sul singolo paziente nel tentativo di prevenire o almeno ritardare la comparsa di queste complicazioni. Ad esempio, nei pazienti con esordio della malattia in età giovanile e nei quali le discinesie sono estremamente frequenti, si tende a ritardare l'utilizzo della L-Dopa a favore di farmaci dopamino-agonisti o di altre molecole. Rimangono tuttavia da chiarire molti aspetti relativi alla fisiopatologia, alla distribuzione somatotopica, all'andamento nel tempo, alla possibilità di regressione e di trattamento.

Bibliografia essenziale

Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16:448-458.

Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F, Nomato M, Goetz CG. Levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 2007 22:1379-1389

Grandas F, Galiano ML, tabernero C. Risk factors for levodopa/induced dyskinesias in Parkinson-s disease. *J Neurol* 1999;246:1127-1133

Hortsnik MWIM, Zijlmans JCM, Pasma JW, Berger HJC, van-t Hof MA. Severity of Parkinson's disease is a risk factor for peak-dose dyskinesias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:224-226

Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord* 2005;suppl 11:s11-s16.

Marconi R, Lefebvre-Caparros D, Bonnet AM, Vidailhet M, Dubois B, Agid Y. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: phenomenology and pathophysiology. *Mov Disord* 1994;9:2-12.

Marsden CD, Parkes JD, Quinn N. Fluctuations and disability in Parkinson's disease: clinical aspects. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement disorders, Vol 2*. London: Butterworth; 1982: 96-105.

Monet RJ, Elizan TS, Siegel JG. Analysis of L-dopa induced dyskinesias in 51 patients with parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:668-673.

Muentner MD, Sharpless NS, Tyce GM, Darley FL. Patterns of dystonia ("I-D-I" and "D-I-D") in response to Ldopa therapy for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 1977; 52:163-174.

Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Dystonia in Parkinson's disease: clinical and pharmacological features. *Ann Neurol* 1988;23:73-78

Vidailhet M, Bonnet AM, Marconi R. The phenomenology of L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14(suppl 1):13-18.

Iperomocisteinemia e Malattia di Parkinson

Stefano Zoccolella, Claudia Dell'Aquila°, Paolo Lamberti°*

**Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, AOU "Ospedali Riuniti", Foggia*

°Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Bari

Introduzione

L'Omocisteina è un prodotto intermedio della via metabolica della metionina. Questo aminoacido essenziale, una volta attivato ad S-adenosil-metionina (SAM), funge da donatore di gruppi metili ad una serie di accettori - tra cui le basi puriniche di DNA ed RNA - trasformandosi in Omocisteina. (Figura 1)

Livelli elevati di Omocisteina (iperomocisteinemia-HHCY) sono stati associati ad un aumentato rischio di patologie vascolari sistemiche (tipo stroke, demenza vascolare, infarto del miocardio, e trombosi venose). (1)

Numerosi studi hanno inoltre evidenziato che l'HHCY può avere effetti dannosi sui neuroni, indipendentemente da meccanismi d'azione vascolari. Questi meccanismi neurotossici includono l'accumulo di radicali liberi e di calcio intracitoplasmatico, la disfunzione mitocondriale, l'attività eccitotossica e pro-apoptotica.(1)

Recentemente, HHCY è stata descritta nel corso di patologie neurodegenerative tipo Malattia di Alzheimer, Mild Cognitive Impairment e Sclerosi Laterale Amiotrofica (1)

Iperomocisteinemia e Malattia di Parkinson

A partire dalla metà degli anni '90, in numerosi studi condotti su pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MdP) provenienti da diverse popolazioni (USA; Giappone, Europa), nonché su animali da esperimento in trattamento con L-dopa si è osservata HHCY. Tali studi hanno mostrato come l'incremento dei livelli plasmatici di Omocisteina sia correlato al trattamento con L-dopa e non alla patologia di base.(Tabella1) (2)

Il meccanismo patogenetico della HHCY nella MdP è legato al catabolismo della L-dopa da parte dell'enzima catecol-O-metiltransferasi (COMT) presente nei tessuti periferici e nel sistema nervoso centrale (Figura1). La somministrazione della L-dopa in combinazione con gli inibitori della Dopa-decarbossilasi, forza il catabolismo del farmaco da parte delle COMT. Questi enzimi utilizzano la SAM come donatore di metili con produzione di S-Adenosil-Omocisteina (SAH), che viene successivamente rapidamente idrolizzato ad Omocisteina. In supporto di questa ipotesi vi è un modello animale in cui la somministrazione contemporanea di L-dopa e inibitori delle COMT (I-COMT) previene l'incremento dell'Omocisteina. (2)

Altri fattori determinanti l'HHCY nella MdP sono i livelli delle vitamine del gruppo B ed il polimorfismo genetico della Metilentetraidrofolato-reduttasi (MTHFR). Questi fattori influenzano la riconversione dell'Omocisteina in Metionina, ad ope-

ra dell' enzima MTHFR. (Tabella 1; Figura 1) Dati contrastanti provengono dagli studi circa l'eventuale correlazione dei livelli plasmatici di Omocisteina con la durata del trattamento con L-dopa, il dosaggio della L-dopa, nonché la durata di malattia. (2)

Iperomocisteinemia e MdP: possibili correlazioni cliniche

Rischio vascolare

Gli elevati livelli plasmatici di Omocisteina osservati nei pazienti con MdP in trattamento con L-dopa superano i valori considerati a rischio per patologie cardio e cerebrovascolari. (2)

Numerosi studi hanno valutato il rischio vascolare e di aterosclerosi nella MdP con risultati contrastanti; pertanto il rischio di tali patologie nella MdP resta incerto. Ad oggi un solo studio retrospettivo ha indagato la correlazione tra i livelli plasmatici di omocisteina ed il rischio di patologie cardiovascolari: Rogers e collaboratori hanno osservato che i pazienti affetti da MdP con livelli piu' elevati di omocisteina (> 17 micromoli/L) presentano un incremento del rischio di patologie cardiovascolari di 1.7 volte rispetto a pazienti con livelli inferiori. (2) In un altro recente studio retrospettivo Nakaso et al. (2) hanno descritto un incremento dello spessore intima-media (IMT) dell' arteria carotide nei pazienti con livelli plasmatici di omocisteina > 10micromoli/L. Gli stessi autori hanno osservato una significativa correlazione dell' IMT con il genotipo dell' MTHFR, nonché con la durata del trattamento con L-dopa. Questi risultati suggeriscono che l' HHCY, in associazione con fattori genetici e prolungato trattamento con L-dopa, possa promuovere l' aterosclerosi nei pazienti con MdP. Tali osservazioni, tuttavia, non sono state replicate in un piu' recente lavoro condotto in Israele (3). Infine ad oggi non ci sono studi che indaghino la presenza di un'eventuale correlazione tra Omocisteina e stroke nella MdP.

Progressione della malattia e complicanze motorie

L'Omocisteina oltrepassa la barriera ematoencefalica e pertanto le concentrazioni di omocisteina a livello del sistema nervoso centrale riflettono quelle citoplasmatiche. (1) L' HHCY nella MdP, quindi, potrebbe avere importanti implicazioni nella progressione della malattia e nella patogenesi delle complicanze motorie del trattamento a lungo termine con L-dopa. L'Omocisteina potrebbe contribuire ad accelerare la degenerazione neuronale a livello della sostanza nera attraverso i suoi numerosi effetti neurotossici. Studi preclinici hanno dimostrato che l'infusione di Omocisteina nella sostanza nera di topi aumenta la suscettibilità cellulare al danno da MPTP (4) e che l' aggiunta di Omocisteina a culture di cellule dopaminergiche incrementa la vulnerabilità delle stesse allo stress ossidativo. L' Omocisteina, inoltre, presenta effetti eccitotossici correlati alla sua attività agonista sui recettori NMDA del glutammato; tali effetti potrebbero essere rilevanti nella patogenesi delle discinesie; difatti nella Malattia di Huntington i neuroni spinosi selettivamente coinvolti espongono recettori NMDA e sono vulnerabili al danno di agonisti eccitotossici come glutammato, omocisteina e acido omocisteico.(2) In accordo con questi dati sono i risultati di uno studio retrospettivo che ha mostrato livelli piu' elevati di

Omocisteina in condizioni di digiuno ed a 12 ore di distanza dall'ultima dose di L-dopa nei pazienti con discinesie. (5) Nello studio vi era una significativa associazione tra livelli plasmatici di Omocisteina e discinesie (Rischio Relativo: 1.2, 95% CI 1.01-1.40; $p=0.03$), mentre non è stata osservata alcuna correlazione con la severità delle stesse. (5)

Sono stati pubblicati inoltre due studi sulla possibile correlazione tra performances motorie e livelli di omocisteina, entrambi con risultati negativi. (6,7)

Depressione e decadimento cognitivo

Data la correlazione tra livelli di Omocisteina e decadimento cognitivo, l'HHCY nella MdP potrebbe predisporre i pazienti ad un incremento del rischio di demenza mediante meccanismi vascolari e neurotossici.

Due recenti studi hanno mostrato che i pazienti con più elevati livelli di Omocisteina presentano tono dell'umore più depresso e peggiore punteggio ai test neuropsicologici (2,8); un altro studio retrospettivo ha, infine, evidenziato che il rischio di disturbi cognitivi correla con i livelli di omocisteina, anche dopo esclusione di fattori di confondimento (odds ratio, 19.1; 95% CI, 1.5-241.4; $p=0.02$). Questi dati non sono stati confermati da due studi più recenti (uno con disegno retrospettivo e uno prospettico, con follow-up di due anni). (6,7)

In pazienti parkinsoniani dementi con HHCY, inoltre, si è osservata una migliore risposta al trattamento con Rivastigmina: questa osservazione potrebbe dipendere dal più rapido declino delle funzioni cognitive nei pazienti con HHCY o dalla possibile interferenza dell'inibitore della butirrilcolinesterasi sui meccanismi neurodegenerativi dell'Omocisteina (11).

L'effettiva correlazione tra HHCY e decadimento cognitivo nel corso della MdP resta ancora incerta.

Impatto sul sistema nervoso periferico

Lo studio dei potenziali di azione sensitivi dei nervi surali è stato proposto come sensibile marker biologico di danno assonale (8). In un recente studio retrospettivo è stata osservata una correlazione inversa dei livelli plasmatici di omocisteina con l'ampiezza dei potenziali di azione ($R = -0.52$; $P = .002$) e la velocità di conduzione ($R = -0.47$; $P = .008$) in pazienti parkinsoniani in trattamento con L-dopa. Questi dati ad oggi non sono stati ancora replicati.

Iperomocisteinemia e MdP: possibili approcci terapeutici

Sono state proposte due potenziali strategie terapeutiche per l'HHCY nella MdP: la supplementazione della dieta con vitamine del complesso B e l'aggiunta al trattamento con L-dopa di I-COMT (8,9):

1) Inibitori delle COMT. Allo stato attuale sono disponibili in commercio due I-COMT l'Entacapone, attivo sulle COMT periferiche, ed il Tolcapone che inibisce l'enzima anche a livello centrale.

Tre studi su modelli animali hanno evidenziato che il trattamento acuto e subacuto con I-COMT riduce significativamente i livelli di Omocisteina.(9) Sono stati successivamente condotti nove studi su pazienti con MdP in trattamento con L-dopa; 8 hanno usato Entacapone ed 1 ha utilizzato Tolcapone (Figura 2).(9)

I 6 studi retrospettivi hanno mostrato che l'aggiunta di I-COMT riduce efficacemente i livelli di Omocisteina, mentre nei tre studi con disegno prospettico non è emerso alcun effetto di tali farmaci sull'omocisteinemia. Il numero di pazienti arruolati è relativamente basso in tutti gli studi (tra 12 e 44). Inoltre i risultati negativi degli studi prospettici potrebbero essere correlati al breve periodo di osservazione rispetto a quelli retrospettivi o al mancato controllo, come fattore confondente, dei livelli di vitamine del complesso B. L'aggiunta di I-COMT alla L-dopa ha un'azione positiva sulle complicanze motorie del trattamento a lungo termine della MdP, assicurando una stimolazione dopaminergica più continua. L'uso di tolcapone, inoltre, potrebbe sfruttare gli effetti detossificanti e neuro protettivi a lungo termine di tale farmaco a livello dei neuroni. (8)

2) Vitamine del complesso B.

Dal momento che i livelli di vitamine del complesso B (in particolare cobalamina e acido folico) hanno un ruolo nella patogenesi dell' HHcy, la supplementazione della dieta con vitamine B è stata proposta come trattamento dell' HHcy nella MdP.(8,10). In due studi prospettici il trattamento a breve-medio termine (5 e 6 settimane) con cobalamina (500 ug/die), ed acido folico (1 e 5 mg/die) è risultato efficace nel ridurre i livelli plasmatici di Omocisteina in un totale di 32 pazienti con MdP (figura 2).(9) Pertanto la somministrazione di B12 e folati (ed eventualmente B6) sembra utile nel controllo delle HHcy, ed è, inoltre, relativamente poco costosa e sostanzialmente priva di effetti collaterali. I dati presenti in letteratura, sebbene preliminari, sembrano indicare che il trattamento con Vitamine del complesso B induca una più consistente riduzione dei livelli plasmatici di Omocisteina al di sotto dei livelli considerati a rischio per patologie cardiovascolari (12mmoli/L) rispetto al trattamento con I-COMT (Figura2).(9) Non ci sono dati sull'efficacia dell'aggiunta di vitamina B6, anche se questa via catabolica sembra essere meno coinvolta nella patogenesi dell' HHcy nella MdP. (9) L'unica potenziale limitazione del trattamento con vitamine del complesso B è rappresentata dal mancato superamento da parte delle stesse della barriera ematoencefalica.

Conclusioni

Il trattamento con L-Dopa rappresenta il gold standard nel trattamento sintomatico della MdP; tuttavia il suo uso a lungo termine è complicato dall'aumento dei livelli plasmatici di omocisteina, conseguente al suo catabolismo ad opera degli enzimi COMT. Dato che i livelli di Omocisteina nel plasma e quelli a livello del sistema nervoso centrale correlano, l'HHcy nel corso della MdP potrebbe concorrere alla progressione della malattia, all'insorgenza dei sintomi non motori, nonché delle complicanze a lungo termine del trattamento con L-dopa e all'incidenza di eventi vascolari sistemici. Allo stato attuale le nostre conoscenze sulle correlazioni cliniche dell' HHcy nella MdP sono ancora preliminari. Ciononostante vi è indicazione al monitoraggio dei livelli plasmatici di Omocisteina ed eventualmente al

trattamento degli stessi con vitamine del complesso B ed Inibitori delle COMT. Allo stato attuale il Tolcapone rappresenta l' unico potenziale trattamento in grado di ridurre i livelli sia plasmatici che centrali di Omocisteina. Sono infine necessari studi prospettici a lungo termine su larghe coorti di pazienti con MdP allo scopo di valutare le effettive conseguenze cliniche della HHCY, in particolare lo sviluppo di demenza e di eventi vascolari.

Bibliografia

- 1) Zoccolella S, Simone IL, Lamberti P, Samarelli V, Tortelli R, Serlenga L, Logroscino G. Elevated plasma homocysteine levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2008 Jan 15;70(3):222-5.
- 2) Zoccolella S, Martino D, Defazio G, Lamberti P, Livrea P. Hyperhomocysteinemia in movement disorders: Current evidence and hypotheses. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006 Jul;4(3):237-43.
- 3) Ozer F, Meral H, Hanoglu L, Aydemir T, Yilsen M, Cetin S, Ozturk O, Seval H, Koldas M. Plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: motor and cognitive associations. *Neurol Res*. 2006 Dec;28(8):853-8.
- 4) Zoccolella S, Iliceto S, deMari M, Defazio S, Livrea P, Lamberti P. L-Dopa Related Hyperhomocysteinemia: A Possible Mediator of Toxicity? *Letters in Drug Design & Discovery*, 2005; 2 (7): 451-455
- 5) Zoccolella S, Lamberti P, Iliceto G, Dell'Aquila C, Diroma C, Fraddosio A, Lamberti SV, Armenise E, Defazio G, de Mari M, Livrea P. Elevated plasma homocysteine levels in L-dopa-treated Parkinson's disease patients with dyskinesias. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(7):863-6.
- 6) O'Suilleabhain PE, Sung V, Hernandez C, Lacritz L, Dewey RB Jr, Bottiglieri T, Diaz-Arrastia R. Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. *Arch Neurol*. 2004 Jun;61(6):865-8.
- 7) O'Suilleabhain P, Oberle R, Bartis C, Dewey RB, Bottiglieri T, Diaz-Arrastia R. Clinical course in Parkinson's disease with elevated homocysteine. *Park Rel Dis* 2006; 12: 103-107.
- 8) Müller T, Renger K, Kuhn W Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal neurodegeneration. *Arch Neurol*. 2004;61(5):657-60
- 9) Lamberti P, Zoccolella S, Armenise E, Lamberti SV, Fraddosio A, de Mari M, Iliceto G, Livrea P. Hyperhomocysteinemia in L-dopa treated Parkinson's disease patients: effect of cobalamin and folate administration. *Eur J Neurol*. 2005 May;12(5):365
- 10) Zoccolella S, Iliceto G, deMari M, Livrea P, Lamberti P. Management of L-Dopa related hyperhomocysteinemia: catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors or B vitamins? Results from a review. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(12):1607-13. Review.
- 11) Zoccolella S, Lamberti P, Iliceto G, Diroma C, Armenise E, Defazio G, Lamberti SV, Fraddosio A, de Mari M, Livrea P. Plasma homocysteine levels in L-dopa-treated Parkinson's disease patients with cognitive dysfunctions. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(10):1107-10.
- 12) Barone P, Burn DJ, van Laar T, Hsu C, Poewe W, Lane RM. Rivastigmine Versus Placebo in Hyperhomocysteinemic Parkinson's Disease Dementia Patients. *Mov Dis* 2008; 23 (11):1532-1540

Table 2: Risultati die principali studi pubblicati in letteratura sulle relazioni tra omocisteina e Malattia di Parkinson

	Nazione	Disegno dello studio	Soggetti	N	Omocisteina (_moli/L)	Commenti
Allain et al, 95	Francia	Caso-controllo	Pazienti con MdP trattati con L-dopa	32	14.5	
Kuhn et al, 98	Germania	Caso-controllo	Controlli sani con età >45 annirs Pazienti con MdP	25 22	9.8 17.3	21 /22 pazienti erano trattati con L-dopa
Muller T et al, 99	Germania	Caso-controllo	Controlli sani matchati per età e sesso Pazienti con MdP trattati con L-dopa	45	17.6 (9.3-44.9)	
Yasui K et al, 00	Giappone	Caso-controllo	Controlli sani matchati per età e sesso Pazienti con MdP trattati con L-dopa	90	16.3 (3-87)	Correlazione con genotipo MTHFR
Blandini et al, 01	Italia	Caso-controllo	Controlli sani matchati per età e sesso L-dopa treated PD	50 36	10.2 (3-30) 16.9 (5-42)	Nessuna correlazione con dosaggio di L-dopa
Kuhn et al, 01	Germania	Caso-controllo	Controlli sani matchati per età e sesso L-dopa treated PD	31 132	10.8 17.3	Correlazione con genotipo MTHFR
Muller et al, 01	Germania	Caso-controllo	Controlli sani matchati per età e sesso L-dopa treated PD	54	13.1	
Brattsrom et al , 01	Svezia	Caso-controllo	Controlli sani matchati per età e sesso Pazienti con MdP trattati con L-dopa	20 54	12.75 (7.77-24.61) 8.98 (5.1-15.4)	Correlazione con genotipo MTHFR
Miller et al, 03	USA	Studio clinico non controllato	Controlli sani matchati per età e sesso Pazienti con MdP trattati con L-dopa Pazienti con MdP L-dopa naive	132 20 20	13.1 11.6 (7-22) 8.8 (4-22)	Relazione con vitamine B Nessuna correlazione con durata trattamento con L-dopa

Table 2: Risultati die principali studi pubblicati in letteratura sulle relazioni tra omocisteina e Malattia di Parkinson

	Nazione	Disegno dello studio	Soggetti	N	Omocisteina (_moli/L)	Commenti
Rogers et al, 03	USA	Studio clinico non controllato	Pazienti con MdP trattati con L-dopa Pazienti con MdP L-dopa naïve	201 34	16.1 (6-45) 12.2 (7-24)	Relazione con vitamine B Incremento del rischio per patologie cardiovascolari
Lamberti et al,04	Italia	Caso-controllo	Pazienti con MdP trattati con L-dopa	26	17.7 (9.7-33.9)	Relazione con I COMT vittamine B
Ozkan S et al, 04	Turchia	Caso-controllo	Pazienti con MdP trattati con L-dopa + I-COMT Controlli sani matchati per età e sesso Pazienti con MdP trattati conL-dopa Pazienti con MdP trattati con L-dopa + DA Pazienti con MdP trattati con DA Controlli sani matchati per età e sesso	10 10 10 10	22.5 17.75 14.21 11.3	
Yasui et al, 03	Giappone	Prospettico	Pre L-dopa Post L-dopa	20	11 (4-23) 18.8 (9-72)	Correlazione con genotipo MTHFR
O'Suilleabhain et al, 04	USA	Prospettico	Pre L-dopa Post L-dopa	30	8.7 (3-14) 10.1 (4-20)	Nessuna correlazione con le variazioni del dosaggio di L-dopa
			Pre raddoppio L-dopa Post raddoppio L-dopa	15	9.5 11.1	

Legenda: MdP= malattia di Parkinson; MTHFR= Metilene tetraidrofolato- reductasi; 3-OM= 3-O-Metildopa; I-COMT-I =inibitori delle catecol-O-metiltransferasi; DA= Dopamino- agonisti (Pergolide)

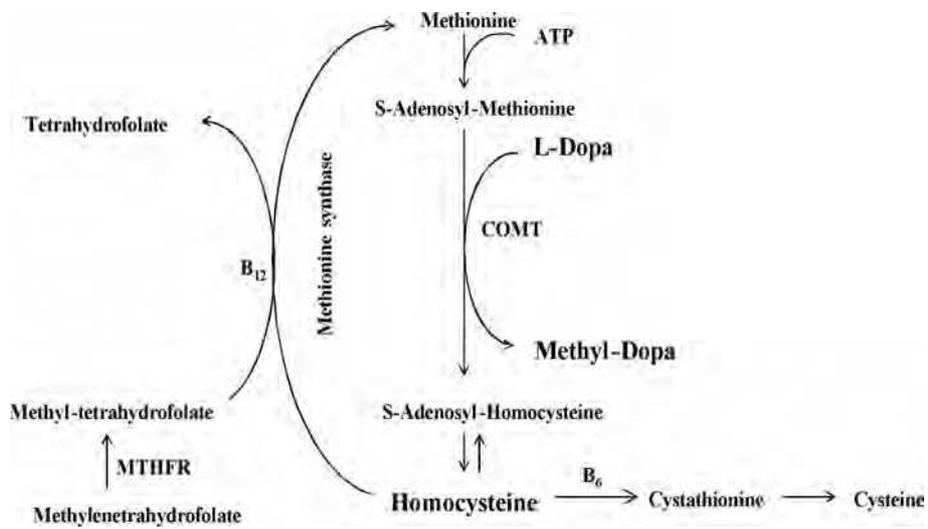


Figura 1: caratteristiche del metabolismo dell' Omocisteina e sue correlazioni con il trattamento con L-dopa.

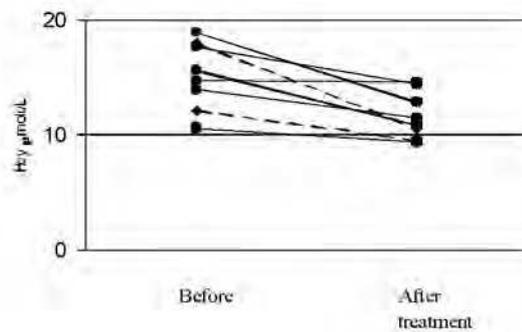


Figure 2: Effetti del trattamento dell' HHCY nella MDp con I-COMT (linea continua; =) e con vitamine del complesso B (linea tratteggiata; 5).

La stimolazione dopaminergica continua con dopamino agonisti

Emilia Martignoni

*Dipartimento di Medicina Clinica , Università dell'Insubria, Varese
e Servizio di Neuroriabilitazione e Disordini del Movimento Istituto Scientifico
di Veruno (NO) IRCCS Fondazione "S. Maugeri"*

Introduzione

Uno dei temi più attuali a proposito di scelte terapeutiche nella malattia di Parkinson (MP) riguarda la stimolazione dopaminergica continua (SDC). L'interesse per questa strategia terapeutica scaturisce dalla nozione che, dopo alcuni anni di trattamento con levodopa – precursore della dopamina carente nella MP- la risposta al farmaco diviene meno prevedibile, discontinua e frequente causa di disabilità per i pazienti.

In effetti l'uso di levodopa, il "magico"(1) "gold standard" per i sintomi della MP, può compensare adeguatamente la sintomatologia per un periodo di tempo limitato, durante il quale il farmaco risolve completamente o quasi la sintomatologia e la risposta motoria dura più a lungo di quanto l'emivita ed il picco plasmatico di levodopa possono teoricamente far prevedere. Purtroppo questa risposta clinica così soddisfacente può durare solo pochi anni e circa il 50% dei parkinsoniani trattati con levodopa per più di 5 anni sviluppa le ben note complicazioni motorie (2), descrivibili come fluttuazioni delle prestazioni motorie relativamente prevedibili ma di durata variabile, con alternanza di fasi di mobilità soddisfacente od inadeguata, in relazione alla riduzione della durata dell'efficacia di ogni dose di levodopa. Le fluttuazioni possono anche indurre depressione, ansietà, tachicardia, sudorazione che, nella maggioranza dei casi si risolvono, insieme ai sintomi motori, con la fase positiva della fluttuazione (3). La spiegazione delle fluttuazioni risiede nel fatto che la preparazione standard della levodopa risolve solo parzialmente le modificazioni della stimolazione dopaminergica striatale indotta dalla malattia. Ovviamente la progressione della gravità della malattia (4), che è l'espressione clinica della perdita neuronale, influenza largamente la comparsa delle fluttuazioni motorie, anche se non bisogna trascurare il ruolo addizionale dell'età (5) e dei fattori periferici che interferiscono con la farmacocinetica della levodopa, tra cui lo svuotamento gastrico, che influenza l'assorbimento intestinale della levodopa orale (6)

Gangli della base e funzione dopaminergica

Nel cervello sano degli animali da esperimento i neuroni dopaminergici "scaricano" in maniera continua e la concentrazione di dopamina a livello striatale si mantiene costante (7,8). Gli stimoli ambientali, specialmente se nuovi o importanti in relazione alla motivazione, possono modificare il contenuto extracellulare di dopamina per minuti o ore (9), ma il cervello sano affronta le varie situazioni mantene-

do relativamente costanti le concentrazioni di dopamina striatale, grazie anche ai meccanismi di reuptake e di autoregolazione dei neuroni dopaminergici (10). Tutte queste caratteristiche fanno della dopamina uno dei principali protagonisti della stabilità funzionale dei gangli della base, essenziale per la selezione e l'esecuzione dell'attività neuronale associata al movimento. È allora facile immaginare che cosa comporti la perdita di dopamina nella MP. Dopo una iniziale fase di compenso, la denervazione dopaminergica dello striato provoca una cascata di eventi che sconvolgono l'organizzazione funzionale della circuitistica dei gangli della base, che perdono la capacità di selezionare e facilitare il movimento (11). Inoltre, il recupero della funzione dopaminergica diviene un problema in quanto la levodopa standard, che ha un'emivita intorno ai 90 minuti, è incapace di ripristinare la funzione fisiologica dei gangli della base. Questo fatto non è percepito clinicamente, almeno nelle fasi iniziali quando il paziente trattato con levodopa ha una buona risposta clinica, sovente paragonata alla "luna di miele". Ma con il trascorrere del tempo i gangli della base divengono sempre meno efficienti, poiché i recettori dopaminergici striatali, invece di essere continuamente stimolati dalla dopamina come avviene in condizioni fisiologiche, sono soggetti a cambiamenti delle concentrazioni di dopamina in relazione alle oscillazioni dei suoi livelli plasmatici. La stimolazione pulsatile dei recettori dopaminergici è stata studiata in modelli animali di MP. In primati non umani la somministrazione di farmaci dopaminergici con emivita breve induce complicanze motorie simili a quelle descritte nei pazienti parkinsoniani (12,13). Inoltre, la stimolazione dopaminergica pulsatile induce variazioni della plasticità striatale che coinvolgono geni e proteine e causano un rimodellamento dei contatti e dei circuiti neuronali, espressi dalle fluttuazioni motorie (14-16). Infine, con la progressione della malattia, la perdita di dopamina della pars compacta della substantia nigra rende le concentrazioni striatali di neurotrasmettitore sempre più dipendenti dai livelli plasmatici di levodopa e si riduce la capacità di tamponare le fluttuazioni dei livelli di dopamina plasmatica da parte dei terminali dopaminergici.

Benefici della stimolazione dopaminergica continua con dopamino agonisti

Lo sviluppo delle complicanze motorie legate alla breve emivita della levodopa divenne palese dopo pochi anni dal miracolistico avvento della levodopa alla fine degli anni sessanta. Anche se hanno diversa espressione clinica, tutte le complicanze motorie sono dovute alla perdita di dopamina indotta dalla MP e non adeguatamente compensate dalle dosi e dalle modalità di somministrazione della levodopa. L'uso dei dopamino agonisti, che stimolano direttamente i recettori dopaminergici ed hanno emivite differenti, ha reso indispensabile il confronto dei loro effetti con quelli della levodopa, che mostra chiaramente come i dopamino agonisti inducano un ritardo significativo nell'esordio delle complicanze motorie, sia in termini di discinesie che di fluttuazioni motorie (17-19), seppure con una efficacia clinica minore rispetto alla levodopa. Il fatto che la differenza possa essere spiegata in termini di stimolazione prolungata può essere desunto anche dagli studi che mostrano che un agonista dopaminergico con breve emivita come l'apomorfina induce rapidamente discinesie se iniettata come bolo, ma non se somministrata in infusione continua (20,21). Nello stesso modo la somministrazione cronica di levodopa in ratti le-

sionati con 6-idrossidopamina in maniera pulsatile (22) o continua (23) induce o no fluttuazioni motorie. Tutto ciò ha portato al largo impiego dei dopamino agonisti come trattamento di prima scelta della MP iniziale (17-19). La stimolazione dopaminergica continua con dopamino agonisti comporta tradizionalmente assunzioni orali plurime nelle 24 ore, ma l'uso di vie di somministrazioni alternative ha mostrato buoni risultati. Apomorfina e lisuride somministrati sotto cute con una pompa durante le ore di veglia o per 24 ore hanno consentito buone prestazioni motorie, in assenza di fluttuazioni motorie, per svariati anni (24,25). Entrambi i dopamino agonisti hanno un'emivita assai breve e quindi la differenza non può che farla la somministrazione continua. Un dopamino agonista con lunga emivita e somministrabile per os una volta al giorno è la cabergolina, ma gli effetti collaterali profibrotici ne consigliano attualmente un impiego rigidamente "controllato" (26). Altre possibilità sono costituite da un nuovo agonista dopaminergico, la rotigotina, somministrabile come cerotto ogni 24 ore (27) e da un vecchio agonista dopaminergico, il ropinirolo, disponibile per un'unica assunzione orale ogni 24 ore grazie ad una tecnologia farmaceutica avanzata, che garantisce livelli plasmatici costanti e quindi una stimolazione dopaminergica continua (28). In conclusione, le differenti formulazioni di dopamino agonisti possono fornire una stimolazione dopaminergica continua, insieme ad una ridotta presenza o assenza di fluttuazioni motorie. La discussione sul loro uso deve comunque anche tenere in considerazione la loro efficacia clinica ed i loro effetti collaterali, principalmente di tipo psichiatrico (29). Ovviamente la stimolazione dopaminergica continua, attualmente considerata la migliore opzione terapeutica per la MP (30), può essere perseguita anche con strategie terapeutiche diverse dai dopamino agonisti, ma deve avere sempre l'obiettivo di fornire a ciascun paziente la migliore terapia possibile, ossia che tenga conto del disturbo motorio, ma non trascuri età, esigenze funzionali, comorbidità, concomitante uso di altri farmaci e tenga infine conto di come ciascun paziente e la sua famiglia vogliano o possano gestire la loro vita con la MP.

Bibliografia

- 1) Mercuri NB, Bernardi G. The “magic” of L-dopa: why is it the gold standard Parkinson’s disease therapy? *Trend Pharmacol Sci* (2005), 26:pp.341-344
- 2) Fahn S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* (2000), 47 suppl1:pp. 2-11
- 3) LIMPE Guidelines for the treatment of Parkinson’s Disease 2002. *Neurol Sci* (2003), 24(Suppl 3);S157-S164
- 4) Lewis SJG, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW et al. Heterogeneity of Parkinson’s disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2005), 76:pp.343-348
- 5) Sossi V, de la Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Adams J, Stoessl J. Age-related differences in levodopa dynamics in Parkinson’s disease: implications for motor complications. *Brain* (2006), 129:pp. 1050-1058
- 6) Muller T, Erdmann C, Bremen D, Schmidt WE et al. Impact of gastric emptying on levodopa pharmacokinetics in Parkinson disease patients. *Clin Neuropharmacol* (2006),29:pp.61-67
- 7) Abercrombie ED, Bonatz AE, Zigmond MJ: Effects of L-DOPA on extracellular dopamine in striatum of normal and 6-hydroxydopamine-treated rats. *Brain Res* (1990), 525:pp. 36-44
- 8) Venton BJ, Zhang H, Garris PA, Philips PE, Sulzer D, Wightman RM. Real-time decoding of dopamine concentration changes in the caudate-putamen during tonic and phasic firing. *J neurochem* (2004),89:pp.1284-1295
- 9) Inoue M, Katsumi Y, Hayashi T, Mukai T, Ishizu K, Hashikawa K, Saji H, Fukuyama H. Sensory stimulation accelerates dopamine release in the basal ganglia *Brain Res* 2004;1026:179-184
- 10) Rodriguez M, Ginzales J, Sabate M, Obeso J, Pereda E. Firing regulation in dopaminergic cells: effect of the partial degeneration of nigrostriatal system in surviving neurons. *Eur J Neurosci* (2003),18:pp.53-60
- 11) Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson’s disease. *Progress in Neurobiology* 2000; 62: 63-88.
- 12) Maratos EC, Jackson MJ, Pearce RK, Cannizzaro C, Jenner P. Both short- and long-acting D-1/D-2 dopamine agonists induce less dyskinesia than L-DOPA in the MPTP-lesioned common marmoset [*Callithrix jacchus*]. *Exp Neurol* (2003),179:pp.90-102
- 13) Pearce RK, Banerji T, Jenner P, Marsden CD. De novo administration of ropinirole and bromocriptine induces less dyskinesia than levodopa in the MPTP treated marmoset. *Mov Disord* (1998),13:pp.234-241
- 14) Nielsen KM, Soghomonian JJ. Dual effects of intermittent or continuous L-DOPA administration on gene expression in the globus pallidus and subthalamic nucleus of adult rats with a unilateral 6-OHDA lesion. *Synapse* (2003),49:pp.246-260
- 15) Tel BC, Zeng BY, Cannizzaro C, Pearce RK, Rose S, Jenner P. Alterations in striatal neuropeptide mRNA produced by repeated administration of L-DOPA, ropinirole or bromocriptine correlate with dyskinesia induction in MPTP-treated common marmosets. *Neuroscience* (2002),115:pp.1047-1058

- 16) Picconi B, Centonze D, Hakansson K et al. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci.* 2003; 6:501-506
- 17) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn P, et al. 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:pp. 1484-1491
- 18) Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, et al 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: pp.733-746
- 19) The Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease. A 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* (2004), 61:pp. 1044-1053
- 20) Blanchet PJ, Calon F, Martel JC et al. Continuous administration decreases and pulsatile administration increases behavioral sensitivity to novel dopamine D2 agonist (U-91356A) in MPTP-exposed monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* (1995),272:pp.854-859
- 21) Bibbiani F, Costantini LC, Patel R, Chase TN. Continuous dopaminergic stimulation reduces risk of motor complications in parkinsonian primates. *Exp Neurol* (2005),192:pp.73-78
- 22) Juncos JL, Engber TM, Raisman R, et al. Continuous and intermittent levodopa differentially affect basal ganglia function. *Ann Neurol* (1989),25:pp. 473-478
- 23) Engber TM, Susel Z, Juncos JL, Chase TN. Continuous and intermittent levodopa differentially affect rotation induced by D-1 and D-2 dopamine agonists. *Eur J Pharmacol* (1989),168:pp. 291-298
- 24) Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging* (2004), 21:pp.687-709
- 25) Stocchi F, Ruggieri S, Vacca L, Olanow CW. Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in PD patients. *Brain* (2002), 125:pp. 2058-2066
- 26) Rasmussen VG, Poulsen SH, Dupont E, et al. Heart valve disease associated with treatment with ergot-derived dopamine agonists: a clinical and echocardiographic study of patients with Parkinson's disease. *J Intern Med.* 2008;263:90-8.
- 27) Watts L, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Boroojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:272-6
- 28) Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson disease: a randomized, double blind –non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2883-95
- 29) Richard IH, Frank S, McDermott MP, Wang H, et al. The ups and downs of Parkinson disease: a prospective study of mood and anxiety fluctuations. *Cogn Behav Neurol* (2004), 17:pp. 201-207
- 30) Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* (2006), 5:pp.677-687

Early detection of nigro-striatal dysfunction by imaging

Kenneth Marek, MD and Danna Jennings, MD

Reliable and well-validated imaging biomarkers for PD to identify individuals 'at risk' prior to motor symptoms, accurately diagnose individuals at the threshold of clinical PD, and monitor PD progression throughout its course would dramatically improve patient care and accelerate research into both PD etiology and therapeutics. Imaging biomarkers may be especially useful to identify individuals at risk during the pre-motor period of PD and to investigate the progression of PD during the pre-motor period. Both pathology and imaging studies have shown that PD patients have a prolonged period during which vulnerable neuronal populations are degenerating, but typical motor symptoms have not yet developed. Several studies show that about 40% -60% of dopamine neuronal markers have been lost at the threshold of motor symptoms (1, 2). While the duration of the pre-motor period is unclear, imaging and pathology data suggest that the duration is at least five years and may be as long as twenty years. Data from evaluation of post-mortem tissue has provided further evidence suggesting a characteristic temporal pattern of brain pathology in PD ascending from the brain stem to the basal ganglia and cortical regions (3). These data are consistent with the notion that there is a prolonged period during which an individual can be identified as 'at risk' by genetic testing, imaging evidence of neuronal degeneration, and/or early clinical signs associated with PD such as olfactory loss, REM behavior disorder, cognitive or autonomic dysfunction (4-7).

Imaging tracers targeting pre-synaptic nigrostriatal function have been the most widely used biomarker to assess early PD. Most of these studies have used either F-Dopa and/or DAT tracers to monitor dopaminergic degeneration. Specifically these imaging studies demonstrate asymmetric, putamen greater than caudate loss of dopaminergic uptake and the imaging loss correlates with worsening clinical symptoms in cross-sectional evaluation. While many studies have demonstrated that imaging markers can identify individuals with typical motor PD even with mild early disease, if imaging biomarkers are to be useful in assessing pre-motor PD, studies must move 'backwards' to focus on subjects 'at risk' but not yet diagnosed. The challenge is how to find 'at risk' subjects.

One approach to identifying those 'at risk' for PD is to assess those with one or more symptoms of parkinsonism and therefore suspected, but not diagnosed PD. The QUERY studies and the CUPS study have both examined the accuracy of DAT imaging in subjects with non-diagnostic motor symptoms (8, 9). These studies demonstrated that those individuals with suspected PD with a reduction in DAT density were at very high risk for a clinical diagnosis of PD. Similarly evaluation of nigral ultrasound also was able to distinguish among those with suspected parkinsonism, subjects likely to have an eventual clinical diagnosis of parkinsonism (10). Importantly these imaging markers cannot distinguish between idiopathic PD and other parkinsonisms like progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, corti-

cal basal ganglionic degeneration and diffuse lewy body disease. FDG imaging to assess metabolic anatomy may be more useful in distinguishing PD from these related Parkinson syndromes.

The use of dopaminergic imaging in clinical trials has also demonstrated the utility of imaging in very early difficult to diagnose PD. In several studies of untreated recently diagnosed PD, in vivo dopaminergic imaging has identified about 10-15% of enrolled subjects with scans in the normal range termed scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD). Subsequent follow-up has indicated that those study participants with SWEDD are unlikely to have PD while those with DAT deficit are very likely to have PD (11). Therefore, in both studies of suspected PD and in studies of untreated PD (within 9 months of diagnosis) dopaminergic imaging accurately distinguishes subjects unlikely to have PD from those with an eventual clinical diagnosis of PD.

At risk subjects – biomarkers and clinical markers

Even prior to the development of early motor symptoms recognized in suspected parkinsonism an increasing array of early non-motor clinical markers and biologic biomarkers may reliably identify those at risk for PD and may be combined with imaging markers to further define pre-motor PD. Several clinical signs and symptoms associated with PD such as loss of olfactory function, sleep disturbances like RBD, autonomic dysfunction including constipation, and behavioral and cognitive changes may occur prior to the typical motor symptoms of PD (5, 7). These clinical features may be more accurately considered early features of PD rather than biomarkers. An emerging strategy to identify pre-motor parkinsonism has been to combine early clinical manifestations of PD with dopaminergic imaging. For example in studies of PD relatives tested for olfactory function and then undergoing dopamine transporter imaging, combining the loss of olfaction and dopamine transporter imaging density identifies a sub-group with increased risk of developing PD (11). Similarly combining RBD and dopaminergic imaging selects those subjects at risk to develop manifest motor PD. The recent and ongoing explosion of molecular genetic information uncovering several genes for PD has provided another approach to identifying an at risk and pre-motor PD population. While identified mutations generally account for a very small number of PD patients, in some populations like the Askenazi Jewish population or in regions of Spain or North African LRRK2 mutations may identify approximately 20-35% of the PD population. In addition, efforts like the International LRRK2 Consortium provide an opportunity to combine genetic, clinical and imaging assessment to clarify the pre-motor period in this genetic PD sub-set. Studies to characterize the pre-motor period in LRRK2 family members are underway. Small studies have already demonstrated that dopaminergic imaging may be abnormal in unaffected family members of PD patients gene positive for LRRK2 and other Park gene abnormalities. Imaging biomarkers for pre-motor PD may also be directed at non-dopaminergic targets. Tools may focused on a specific potential underlying pathophysiology of PD like inflammation, alpha-synuclein deposition, mitochondrial dysfunction, or protein misfolding. Recent pathological, imaging and epidemiologic data have suggested that inflammatory changes may be a risk biomarker for PD and that imaging markers of

inflammation may be an early marker of PD risk. Imaging tracers such as PK11195 targeting microglial activation have shown increased signal in PD patients. The utility of imaging markers for inflammation will depend upon improved signal to noise of current tracers and better understanding of the specificity and time course of the signal. Molecular genetics have clearly implicated increased alpha-synuclein as a risk biomarker for PD. Developing alpha synuclein assays demonstrate changes in plasma and CSF of PD patient. Alpha synuclein imaging is as yet an unfulfilled goal, but would potentially provide an ideal tool to examine pre-motor PD. Many of the early clinical manifestations of PD often preceding typical motor symptom such as loss of olfactory function, sleep disturbances like RBD, autonomic dysfunction including constipation, and behavioral and cognitive changes are most often not due to dopamine loss, but may involve pathology in norepinephrine, serotonin, cholinergic or other neuronal systems. Imaging biomarkers for these non-dopaminergic early PD associated clinical manifestation have begun to emerge. For example cardiac imaging with MIBG may identify early norepinephrine dysfunction in autonomic neurons. Both imaging and pathological studies show serotonin dysfunction in PD subjects and serotonin imaging may be a marker associated with depression. Several imaging strategies have been investigated as potential tools to identify those with early cognitive dysfunction in PD. Studies examining imaging markers such as β -amyloid burden, FDG pattern or nicotinic receptor binding have all been suggested as tools that might identify pre-motor PD dementia. Given the multiple genetic etiologies for PD already identified, the marked variability in the loss of dopaminergic markers measured by imaging at motor symptom onset and the clear heterogeneity of clinical symptoms at PD onset, it is clear that a many imaging biomarkers with a focus ranging from clinical symptoms to PD pathobiology to molecular genetic mechanisms will be necessary to fully map PD risk.

PARS – a study to identify pre-motor PD

The challenge of identifying pre-motor PD raises fundamental questions about the definition of PD – When does PD begin? How to incorporate non-motor symptoms and even biomarkers into the diagnostic criteria. The goal of identifying pre-motor also forces us to consider novel clinical study paradigms to screen a large population for PD and potentially to enrich the screened population for PD using one or a combination of biomarkers and early clinical markers. The Parkinson Associated Risk Syndrome (PARS) study is one example of a clinical observational study focused on establishing and following a pre-motor cohort for PD. The primary goal of this project is to develop a strategy to detect pre-symptomatic parkinsonism in a large population of individuals at increased risk for PD. This study is specifically designed to test whether combining two biomarkers of parkinsonism, olfaction and DAT imaging, in a population of first-degree relatives of PD patients provides a tool to establish an at risk PD cohort without motor symptoms of PD. We expect to collect olfactory identification testing using an already piloted mail-in UPSIT and relatives with a loss of olfaction and a subset with normal olfaction will be extensively evaluated at participating sites. This evaluation will include [123 I] β -CIT SPECT imaging to detect those with a combined loss of olfaction and a reduction in dopamine transporter density. Longitudinal clinical evaluations and a two-year follow-

up imaging evaluation will be performed to assess progression of the clinical, olfactory and imaging deficits and to determine whether these individuals ultimately manifest signs of PD. The ultimate goal is to then utilize this pre-symptomatic PD cohort to initiate studies of PD neuroprotection – to assess therapies that might slow neuronal degeneration thereby preventing or delaying the onset of symptomatic PD. This study highlights both the challenge of PD ‘screening’ requiring a very large sample size and long horizon and the potential of this approach to inform us about the pre-motor period and ultimately therapies to prevent the onset of PD. During the past two decades much progress has been made in identifying and assessing PD imaging biomarkers, but as yet no fully validated biomarker for PD is currently available. Nonetheless there is increasing evidence that molecular genetics, focused ‘omic’ (proteomic, metabolomic, and transcriptomic) assessment of blood and CSF, and advanced in vivo brain imaging will provide critical clues to the pre-motor period in PD and may redefine our treatments and management of PD patients.

Bibliography

- 1) Fearnley J, Lees A. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114:2283-2301.
- 2) Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:314-319.
- 3) Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- 4) DeKosky S, Marek K. Looking backward to move forward: Early detection of neurodegenerative disorders. *Science* 2003;302:830-834.
- 5) Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006;59:591-596.
- 6) Siderowf A, Stern MB. Preclinical diagnosis of Parkinson's disease: are we there yet? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:295-301.
- 7) Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13 Suppl:S2-7.
- 8) Jennings D, Seibyl J, Oakes D, Eberly S, Murphy J, KL M. [123I]-CIT and SPECT Imaging Versus Clinical Evaluation in Parkinsonian Syndrome: Unmasking an Early Diagnosis. *Arch Neurol* 2004;61:1219-1228.
- 9) Tolosa E, Borghet TV, Moreno E. Accuracy of DaTSCAN (123I-Ioflupane) SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism: 2-year follow-up of an open-label study. *Mov Disord* 2007;22:2346-2351.
- 10) Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008;7:417-424.
- 11) Ponsen M, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit B, Wolters E, Berendse H. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173-181.

Cosa e come esplorare gli aspetti cognitivi dei disturbi del movimento

Florianò Girotti

Deficit cognitivi moderati o severi sono frequentemente osservati nelle malattie con disturbi del movimento. Tale aspetto è spiegato dal fatto che le vie che collegano i nuclei della base alla corteccia frontale non proiettano solo ad aree coinvolte nel controllo del movimento ma ad aree corticali implicate nelle funzioni cognitive (corteccia prefrontale) e nel controllo delle emozioni (corteccia del cingolo e corteccia orbito frontale). Nell'ambito dei disturbi del movimento i deficit cognitivi e comportamentali sono stati esaminati operando una suddivisione tra i disordini ipocinetici quali i parkinsonismi degenerativi ed i disordini ipercinetici dove la malattia di Huntington rappresenta la patologia più importante e significativa. Tutti i parkinsonismi degenerativi presentano, anche nelle fasi iniziali di malattia, una compromissione cognitiva, seppure con profili diversi, delle funzioni esecutive e minori alterazioni delle funzioni strumentali riguardanti il linguaggio e le prassie. La demenza è sovente l'evoluzione finale del deterioramento cognitivo in tutti i parkinsonismi. La frequenza della demenza risulta considerevole nella malattia di Parkinson e circa il 40% dei pazienti sviluppa una demenza di tipo fronto-sottocorticale nelle fasi più avanzate della malattia. Ancora più rilevante appaiono le percentuali di demenza nella paralisi soprannucleare progressiva, nella demenza a corpi di Lewy, nella degenerazione cortico-basale mentre le alterazioni cognitive appaiono moderate nella atrofia multisistemica. Strumenti appropriati per la valutazione del decadimento demenziale nei parkinsonismi degenerativi sono rappresentati dal Mattis Dementia Rating Scale e dalla Frontal Assessment Battery. L'esame di altre funzioni strumentali si avvale di test per l'aprassia, il linguaggio e le funzioni visuospatiali. Oltre al decadimento cognitivo tutti i disturbi del movimento mostrano, col progredire della malattia, disturbi psicocomportamentali. Ansia e depressione sono frequenti nella malattia di Parkinson ed allucinazioni e deliri appaiono rilevanti nella malattia soprattutto in relazione al decadimento demenziale. Disordini psicotici sono comuni già negli stadi precoci della demenza a corpi di Lewy e sono gli aspetti predittivi per una precoce istituzionalizzazione. Il quadro comportamentale della paralisi soprannucleare progressiva si discosta dalla malattia di Parkinson per una maggiore rilevanza dell'apatia e dei comportamenti stereotipi-ripetitivi. La malattia di Huntington nell'ambito dei disturbi ipercinetici, è ricca di manifestazioni d'irritabilità ed esplosività, alterazioni schizofreniformi, disturbi di personalità. La scala Neuropsychiatric Inventory è uno strumento valido per testare tutti i disturbi psicocomportamentali nelle malattie del movimento con decadimento cognitivo. Scale specifiche per la depressione, i comportamenti stereotipi ripetitivi, l'apatia sono utilizzate per analizzare alterazioni psicopatologiche peculiari. Il problema generale, ancora in fase di definizione, per tutte le scale cognitive e comportamentali è quello di stabilire il grado di specificità e sensibilità nei diversi disturbi del movimento. Un secondo elemento che necessita di un ulteriore ap-

profondimento di ricerca è costituito dalla necessità di caratterizzare il pattern neuropsicologico e comportamentale delle forme ipocinetiche ed ipercinetiche in modo da cogliere analogie e differenze. Un adeguato profilo cognitivo e comportamentale può contribuire ad una migliore definizione diagnostica e ad un più corretto approccio terapeutico.

Neurofisiologia delle demenze

M. Onofri

Department of Neurology, Aging Research Center, Ce.S.I., "Gabriele d'Annunzio" University Foundation, University G.D'Annunzio of Chieti-Pescara, Clinica Neurologica, Ospedale Clinicizzato Chieti

Introduzione

Anomalie EEG con onde lente o aguzze sono incluse tra i supportive features per la diagnosi di Demenza a Corpi di Lewy (DCL)¹. Walker et al² hanno suggerito che la variabilità della frequenza media EEG è significativamente aumentata nei pazienti con DCL. L'aumento della variabilità è correlata al punteggio CAF. In uno studio prospettico recente abbiamo valutato l'incidenza e le caratteristiche delle anomalie EEG analizzate con metodiche complesse in pazienti con malattia di Alzheimer (MA), DCL e malattia di Parkinson con Demenza (MPD) alla loro prima visita ambulatoriale, non più tardi di un anno dall'esordio della demenza. I pazienti sono stati seguiti dall'inclusione nello studio per almeno due anni, quando è stata categorizzata la loro iniziale categorizzazione.

Metodi: 40 pazienti con MA, 36 con DCL, 35 con MPD con diagnosi confermata dopo due anni di follow up sono stati selezionati con criterio random dall'anno 2001 al 2004 tra 1400 pazienti affluenti al nostro Centro UVA, e tra 1016 pazienti affluenti presso il nostro Centro per i Disturbi del Movimento, sulla base di punteggi simili all'MMSE, ADAS-cog e DRS-2 e con lo stesso livello di istruzione. La diagnosi di demenza è stata posta seguendo le linee guida dell' American Psychiatry Association, 1994. La diagnosi di MA è stata posta sulla base dei criteri NINCDS-ADRDA³. La diagnosi di DCL è stata posta in accordo alle linee guida del Consensus per la diagnosi clinica della DCL^{1,4}. I pazienti con MP sono stati considerati affetti da demenza sulla base dei criteri DSM-IV pre la Demenza⁵: 50 controlli sono stati reclutati dal nostro archivio normativo. Tutti i pazienti sono stati testati con una batteria neuropsicologica e con EEG quantitative ogni 4-8 mesi per due anni. EEG e QEEG: 19 elettrodi Ag/AgCl, posti secondo il sistema internazionale 10-20, hanno registrato l'EEG da Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, e O2. Due elettrodi aggiuntivi sono stati posti su A1 e A2. L'EEG è stato acquisito come segnale continuo di 30 min e controllato visivamente per l'interpretazione clinica corrente e per la determinazione di artefatti e conservato. Il computer ha collezionato 10 minuti di EEG registrato ad occhi chiusi, digitalizzato a 1024 Hz con un filtro basso a 0.5 Hz e un filtro alto a 70 Hz (decay constant 12 dB) con un filtro notch a 50 Hz in ogni canale. Blocchi di epoche di 2 secondi libere da artefatti componenti consecutivamente per 20-40 sec sono stati selezionati off-line visivamente dopo applicazione di un sistema di eliminazione degli artefatti. Un totale di 90 epoche per paziente è stato processato con un programma di trasformazione automatica presente nel sistema NEUROSCAN SynAmps che esegue una fast Fourier Transform su ogni secondo di acquisizione EEG, che permette una sensibilità di fre-

quenza di 0.05 Hz. I valori di spettro ottenuti sono poi processati per calcolare uno spettro di potenza medio (mPS) per ogni epoca e per ogni canale ed espresso in mV^2 . L' mPS è stato diviso automaticamente in 4 bande di frequenza (1-3.9 Hz [delta], 4-5.5 Hz [theta], 5.6-7.9 Hz [fast theta or pre-alpha], 8-12 Hz [alpha]). Queste bande sono state definite dopo una analisi post hoc. Il programma QEEG-Fast Fourier transform hanno espresso automaticamente valori di potenza dopo una log transform ($\log[x/(1-x)]$) e hanno indicato la Frequenza Dominante (FD) dell'intero spettro di potenza di ogni epoca. Spettri di potenza per singolo canale stati rappresentati come Compressed Spectral Arrays (CSA) che mostrano le sequenze di spettri di potenza assoluti e relativi in ognuna delle 90 epoche analizzate.

Risultati:

La rappresentazione in CSA attraverso le 90 epoche ha mostrato che I picchi di ampiezza possono essere stabili o cambiare nel corso del tempo. I pattern CSA possono essere matematicamente descritti secondo le seguenti variabili: DF-dominant frequency, che esprime la frequenza media in cui è rappresentata la massima potenza nel totale delle 90 epoche, DF range, esprime il range delle frequenze dominanti nelle 90 epoche, la Frequency Prevalence (FP), cioè la percentuale di epoche in cui si osserva la prevalenza di una frequenza dominante (1.11%-100%), la Band inscription, cioè la percentuale delle epoche in cui un picco di frequenza è identificato con un'ampiezza totale oltre l'ampiezza media dei picchi random (rumore). La forza statistica maggiore è stata ottenuta nel confronto di DF, DFV and FP misurate sulle registrazioni dalle derivazioni posteriori (MA vs DCL $p < 0.001$). Le misurazioni di DF sulle derivazioni posteriori hanno espresso un cut-off corrispondente a 8.0 Hz: questo limite ha posto il 95% degli MA oltre il livello e l' 88.9% dei DCL al di sotto. DFV ha espresso un cut-off di 1.2 Hz sulle derivazioni posteriori, che ha separato il 90% dei pazienti MA (al di sotto) e il 75% dei pazienti DCL (al di sopra). Queste modificazioni esprimono frequency prevalences e attività dominanti, attraverso le epoche, apparivano anche come pattern salienti alla valutazione visiva dei CSAs. I pattern sono stati classificati sulla base della presenza/prevalenza di attività alpha, pre-alpha, theta, delta. Nei pazienti con MA, sulle derivazioni posteriori l'alfa era dominante nel 75-83% delle epoche analizzate. Questo pattern è stato definito alfa stabile, pattern 1. Nel gruppo DCL l'alfa era dominante in meno del 31% delle epoche analizzate. Quando presente, l'alfa era frammisto a frequenze pre-alfa o più basse con un pattern instabile di frequenza dominante. Questo pattern è stato definito alfa instabile con cicli di pre-alfa o theta/delta, pattern 2. In 24 pazienti DCL (66.7%) l'alfa non è stato registrato. In 9 (25% pazienti DCL) di questi pazienti l'attività dominante sulle derivazioni posteriori era un pre-alfa stabile nel 75-92% delle epoche. In 5 dei 9 pazienti la DF nel range 5.6-7.9 Hz era simmetrico nei due emisferi, con una differenza di 0.3-0.9 Hz. Questo pattern è stato definito pre-alfa stabile, pattern 3.

In 11 (30.6%) pazienti la DF era pre-alpha nel range 5.6-7.9 Hz, stabile nel 50-70% delle epoche analizzate, frammisto nelle restanti epoche a theta o delta (1-5.5 Hz). Questo pattern è stato definito pre-alfa instabile, pattern 4. In 4 pazienti (11.1%) la DF sulle derivazioni posteriori era instabile, tra 1.6 to 7.6 Hz e variabile da epoca ad

epoca (2 sec). Questo pattern è stato definito come bassa frequenza instabile, pattern 5.

Conclusioni: L'EEG analizzato in modalità CSA ha mostrato alcuni pattern distinti e specifici nei pazienti con DCL. Il primo importante risultato è stata l'identificazione di attività lente sulle derivazioni posteriori, con una frequenza di 5.6-7.9 Hz (definito come pre-alfa), presenti in tutti i pazienti DCL e in grado di separare i pazienti DCL dagli MA. L'analisi del CSA ha mostrato che le dominant frequencies (DF) nei DCL potevano essere stabili nella banda pre-alfa o variare nel tempo con pattern pseudo-ciclici di delta-teta/pre-alfa o tetra-pre-alfa/alfa, differenziando i DCL dagli MA. I CSA hanno mostrato che i cambiamenti dell'attività dominante possono essere separati in 5 patterns, salienti all'esame visivo delle sequenze EEG. In conclusione il nostro studio supporta il suggerimento per cui l'EEG può essere utile nella diagnosi di DCL.¹

Referenze

- 1) MC KEITH IG, DICKSON DW, LOWE J, EMRE M, O'BRIEN JT, FELDMAN H, ET AL. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65,1863-72, 2005. Erratum in: *Neurology*, 65:1992, 2005.
- 2) WALKER MP, AYRE GA, CUMMINGS JL, WESNES K, MCKEITH IG, O'BRIEN JT, ET AL. Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Neurology*, 54:1616-25, 2000.
- 3) MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-44, 1984.
- 4) MCKEITH IG, GALASKO D, KOSAKA K, PERRY EK, DICKSON DW, HANSEN LA. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47, 1113-24, 1996.
- 5) AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. Forth Edition (DSM IV), Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
- 6) DECLARATION OF HELSINKI. Recommendation Guiding Physicians in Biomedical Research involving human subjects. *JAMA*, 277:925-6, 1997.

Quando richiedere test genetici nei disturbi del movimento

Giuseppe De Michele

Dipartimento di Scienze Neurologiche Università Federico II

Il 1983, con la localizzazione del locus della corea di Huntington (Huntington disease, HD) sul braccio corto del cromosoma 4, è la data di nascita della moderna genetica nello studio dei disordini del movimento. Dieci anni dopo, l'identificazione di un'espansione trinucleotidica CAG quale causa della HD, meccanismo etiopatogenetico comune anche a gran parte delle atassie dominanti, rendeva la diagnosi molecolare di queste patologie efficace, relativamente semplice e disponibile. Nel 1997 venivano identificati gli errori genetici alla base della forma più frequente di distonia primaria (DYT1) e di una forma di m. di Parkinson (PD) a trasmissione autosomica dominante (PARK1), che, benché rara, forniva un modello patogenetico di eccezionale interesse per la PD idiopatica e per altre "sinucleinopatie". Da allora c'è stata un'esponenziale crescita delle conoscenze della genetica molecolare in queste malattie ed in disordini del movimento più rari, quali la m. di Wilson (WD), la m. di Hallervorden-Spatz, le coreoatetosi parossistiche, le neuroacantocitosi, le atassie autosomiche recessive. L'utilizzo dei test genetici nel campo dei disordini del movimento è progressivamente aumentato negli ultimi venti anni. Il contributo diagnostico che tali test possono dare dipende dal nostro grado di conoscenza della patogenesi molecolare delle malattie, ma anche dal loro grado di complessità eziologica (1). Ad esempio la HD fornisce l'esempio di una malattia, fenotipicamente piuttosto omogenea, causata da una sola mutazione (espansione CAG) in un solo gene, anche se esistono forme piuttosto simili clinicamente denominate "Huntington disease-like" (2,3). La HD appartiene al gruppo delle malattie da poliglutammine, causate dall'espansione di una ripetizione trinucleotidica CAG nella sequenza codificante di un gene (4). Gli alleli normali (6-26 triplette) sono stabili nella trasmissione genitore-figlio; gli alleli tra 27 e 35 triplette possono essere instabili in meiosi e quindi possono essere trasmessi ulteriormente espansi dal genitore al figlio; gli alleli tra 36 e 39 triplette sono anch'essi instabili e possono causare la malattia, seppure con penetranza ridotta; infine gli alleli oltre 40 triplette hanno completa penetranza e la gravità della malattia è proporzionale alla loro lunghezza. In un paziente, con o senza familiarità, che abbia un quadro clinico suggestivo di HD è indispensabile praticare il test molecolare che è il "gold standard" per la diagnosi. Oltre al test di conferma diagnostica è possibile eseguire i test presintomatico e prenatale, che vanno condotti da un'equipe con particolare esperienza nell'accertamento diagnostico della HD, nel rispetto delle linee guida internazionali. L'utilità del test predittivo in malattie per cui nessun trattamento neuroprotettivo è disponibile rappresenta un problema centrale nella genetica dei disordini del movimento. Così pure l'utilizzo della diagnosi prenatale per prevenire la nascita di soggetti che in futuro ammaleranno di HD solleva importanti questioni bioetiche. Il dibattito che si è sviluppato sull'applicazione del test predittivo e del test prenatale in questa malattia ha condotto alla redazione di linee guida che sono state prese a model-

lo anche per altre patologie genetiche. Anche se la diagnosi clinica di HD trova molto spesso conferma nel test molecolare esiste una bassa percentuale dei casi in cui, in presenza di un fenotipo simile a quello della HD, il test molecolare è negativo (3). Tra le principali diagnosi alternative occorre considerare in tali casi Huntington disease-like 2 (HDL2) e le neuroacantocitosi (5). HDL2, dovuta all'espansione di una sequenza trinucleotidica CTG nel gene *JPH3*, che codifica per la proteina giuntofili- na 3, ha una forte somiglianza clinica con HD, ma è praticamente esclusiva dell'et- nia nera. Nell'ambito delle neuroacantocitosi la triade clinica corea, disturbi psi- chiatrici e demenza si riscontra nella coreoacantocitosi, che è una forma autosomi- ca recessiva dovuta a mutazioni del gene *CHAC* e nella sindrome di Macleod, una forma legata al sesso causata da mutazioni del gene *XC*. Più semplice la diagnosi differenziale clinica tra HD e la corea ereditaria benigna, caratterizzata da corea non progressiva e disturbi cognitivi e psichici lievi o assenti (2,3). Mutazioni del gene *TITF1* spiegano il fenotipo neurologico e l'eventuale associazione con patologia ti- roidea e polmonare.

Una situazione simile a quella della HD, cioè con buona corrispondenza tra dia- gnosi clinica e molecolare, è quella dell'atassia di Friedreich (FA), dove, fatta l'ecce- zione per rare mutazioni puntiformi, la mutazione è un'espansione GAA nel gene *FXN*. L'espansione, allo stato omozigote, è nel primo introne del gene *FXN*, che co- difica per la frataxina, con un range patologico da 66 ad oltre 1000 (6). Il meccani- smo patogenetico è quello della "loss of function" per un'interferenza dell'espans- sione nei meccanismi trascrizionali del gene (7). La genetica molecolare ha permes- so di includere nella diagnosi di FA anche alcune forme varianti, quali le forme ad esordio tardivo (late onset FA, LOFA) e quelle con conservazione dei riflessi osteo- tendinei (FA with retained tendon reflexes, FARR). La situazione è invece molto complessa per le atassie dominanti, dove a fenotipi spesso non facilmente differen- ziabili da un punto di vista clinico corrispondono numerosi geni causali (*SCA1- SCA29*) con l'espansione CAG quale prevalente, ma non unico meccanismo muta- zionale (6,7). Ulteriore difficoltà è costituita dal fatto che non tutti i geni di malattia sono stati identificati per cui esistono famiglie a trasmissione autosomica dominan- te per le quali i geni di malattia non sono ancora noti. Le forme comunque più fre- quenti in Italia sono *SCA1* e *SCA2*, la prima prevalente nell'Italia settentrionale, la seconda nel Meridione. *SCA6* e *SCA17* sono più rare ma presenti in maniera signifi- cativa nelle casistiche più ampie. I test molecolari per queste forme, basati sull'i- dentificazione dell'espansione CAG, vengono eseguiti in numerosi laboratori. Oltre al criterio epidemiologico anche il fenotipo può guidare nella scelta del test da ese- guirsi in via prioritaria. *SCA1*, oltre ad atassia, spesso presenta chiari segni pirami- dali, *SCA2* rallentamento dei saccadici e neuropatia, *SCA6* è una forma cerebellare pura, mentre il fenotipo più complesso è quello di *SCA17*, con associati sintomi co- gnitivi, comportamentali ed extrapiramidali. Nell'ambito delle sindromi distoniche da cause genetiche (8) distinguiamo forme primarie (*DYT1,2,4,6,7,13*), forme "plus" (*DYT3,5,11,12,15,16*) e forme parossistiche (*DYT8,9,10,17*). Comunque la forma principale è *DYT1*, una distonia generalizzata autosomica dominante ad esordio precoce, più frequente negli ebrei Ashkenazi. La causa è una delezione GAG nel ge- ne *DYT1* che codifica per torsina A. Il test, di facile esecuzione, andrebbe praticato in tutti i pazienti con distonia primaria ad esordio prima dei 26 anni e in pazienti con esordio successivo ma con un familiare con esordio precoce (9). Il gene causati- vo della distonia dopa-responsiva (*Dyt5*) è *GCH1*, che ha un ruolo fondamentale

nella sintesi della bipterina e quindi della dopamina. Il test genetico per *GCH1* è costoso e talora non vengono identificate mutazioni. Un test con levodopa è sicuramente il metodo diagnostico più facile ed andrebbe praticato in tutti i pazienti con distonia ad esordio precoce in assenza di diagnosi specifica. Il meccanismo patogenetico ipotizzato nella PD è l'interazione tra fattori ambientali e background genetico, anche se non è attualmente possibile definire quanto pesino rispettivamente ambiente e predisposizione genetica. Un'eccezione è rappresentata dalle forme monogeniche di PD (*PARK1-PARK13*), che spiegano però solo una piccola percentuale dei casi di malattia per cui una diagnosi molecolare è possibile in meno del 5% dei casi (10). Il primo locus e gene identificato (*PARK1*, gene dell' α -sinucleina), anche se di grande importanza per le acquisizioni sulla patogenesi della PD, ha scarso rilievo epidemiologico. *PARK2* (gene della parkina) è invece la principale causa di parkinsonismo giovanile autosomico recessivo. Uno degli ultimi geni identificati (*PARK9*, gene *LLRK2*) è invece frequentemente mutato nella PD familiare (5-6%) e sporadica (1-2%), con un fenotipo del tutto indistinguibile da quello della PD idiopatica. I casi di PD autosomica recessiva (fratelli affetti o figli di consanguinei) ed i casi ad esordio precoce (prima dei 40 anni) possono essere testati per mutazioni del gene parkina (ed eventualmente *DJ-1* e *PINK-1*, geni responsabili di *PARK7* e *PARK8*). L'analisi del gene parkina è complicata dal fatto, che oltre a mutazioni puntiformi, esistono numerosi riarrangiamenti esonici che richiedono metodologie particolari per lo screening di delezioni e duplicazioni del gene. Casi di PD autosomica dominante possono essere testati per mutazioni del gene *LLRK2*. L'analisi molecolare del gene è facilitata dall'esistenza, per un effetto fondatore, di una mutazione comune del gene (G2019S), con discreta frequenza nell'Europa mediterranea ed elevata frequenza in Nordafrica e Medio Oriente. È quindi anche possibile il test predittivo nei familiari, che però ha scarso significato clinico perché la penetranza della mutazione è incompleta, intorno al 30%. Lo studio genetico molecolare della WD è di particolare complessità, nonostante che vi sia una precisa corrispondenza tra malattia e mutazioni del gene *ATP7B*. Questo perché il numero di possibili mutazioni è straordinariamente elevato, il che rende difficile la diagnosi molecolare e la correlazione genotipo-fenotipo (1). In effetti la diagnosi di WD si fonda sul riconoscimento del fenotipo e sullo studio della ceruloplasmina e del metabolismo del rame, mentre la conferma molecolare con l'individuazione della mutazione è considerata di pertinenza della ricerca. Esiste però il problema della diagnosi presintomatica e quella di portatore. L'analisi delle mutazioni prevalenti nella popolazione in esame e, in caso di negatività, l'utilizzo dello studio di linkage rappresentano una valida strategia.

Bibliografia

- 1) Gasser T. (1997) Advances in the genetics of movement disorders: implications for molecular diagnosis. *J Neurol* 244:341-8
- 2) Cardoso F, Seppi K, Mair KJ et al (2006) Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 5:589-602
- 3) Wild EJ, Tabrizi SJ (2007) The differential diagnosis of chorea. *Pract Neurol* 7:360-373
- 4) Walker FO (2007) Huntington's Disease. *Semin Neurol* 27:143-150
- 5) Walker RH, Jung HH, Dobson-Stone C et al (2007) Neurologic phenotypes associated with acanthocytosis. *Neurology* 68:92-98
- 5) Schmitz-Hübsch T, Klockgether T (2008) An update on inherited ataxias *Curr Neurol Neurosci Rep* 8:310-9
- 7) De Michele G, Coppola G, Coccozza S, Filla A (2004) A pathogenetic classification of hereditary ataxias: is the time ripe? *J Neurol* 251:913-22
- 8) de Carvalho Aguiar PM, Ozelius LJ (2002) Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol* 1:316-25
- 9) Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP et al (2006) A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 13:433-44
- 10) Pankratz N, Foroud T (2007) Genetics of Parkinson disease. *Genet Med* 9:801-11

La SPET-DaTSCAN nel parkinsonismo indotto da farmaci

Michele Tinazzi, Sarah Ottaviani, Tommaso Bovi

Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione e UO di Neurologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Verona

Il parkinsonismo indotto da farmaci (Drug-Induced Parkinsonism o DIP) rappresenta la più comune tra le sindromi parkinsoniane comunemente dette "secondarie", ed è secondo per frequenza solo al Morbo di Parkinson se si prendono in considerazione i parkinsonismi nel loro complesso (Bower et al., 1999). Si tratta di un disturbo più spesso provocato da farmaci utilizzati in ambito psichiatrico, in particolare nel trattamento della schizofrenia, ovvero neurolettici tipici e, in minor misura, atipici; per questi farmaci, il meccanismo d'azione prevalente è dato dal blocco dei recettori dopaminergici D2 presenti a livello striatale, per cui tali composti sono anche detti Dopamine Receptor Blocking Agents (o DRBAs). Altri farmaci, potenzialmente in grado di causare un parkinsonismo, sono dati da alcuni calcio-antagonisti (flunarizina e cinnarizina ad alte dosi), dagli SSRI (fluoxetina, etc.) e da alcuni depletori di amine biogene (reserpina, tetrabenazina). Il parkinsonismo indotto da farmaci assomiglia sotto molti aspetti, da un punto di vista clinico, al Morbo di Parkinson, potendo presentare una variabile combinazione di sintomi quali lentezza nei movimenti, rigidità muscolare e tremore. Alcune caratteristiche ritenute tradizionalmente "tipiche" del parkinsonismo indotto da farmaci (quali l'assenza di tremore e la simmetria dei sintomi) non sono in realtà costantemente presenti, mentre d'aiuto diagnostico può essere la contemporanea presenza di altri disturbi del movimento su base iatrogena (discinesia tardiva, acatisia, etc.) (Hardie, Lees, 1988; Stephen, Williamson, 1984). Circa il 20% dei pazienti trattati con neurolettici tipici sviluppa DIP (Ayd, 1961), solitamente nel corso dei primi mesi dall'inizio della terapia; donne ed anziani hanno un rischio maggiore di sviluppare tale condizione. Nella maggior parte dei casi, la sospensione del farmaco (quando possibile) porta alla scomparsa del disturbo entro 1-2 mesi, ma può anche accadere che il parkinsonismo persista o addirittura, talvolta, peggiori. Alla luce di tali osservazioni, vari Autori hanno ipotizzato che, in una percentuale non trascurabile di pazienti che sviluppano DIP, vi sia una degenerazione dopaminergica preesistente, tale da non poter causare di per sé una sindrome parkinsoniana, ma in grado di favorirne lo sviluppo al momento dell'introduzione del farmaco, e di permetterne il mantenimento anche una volta che questo sia stato sospeso (Tolosa et al., 2003; Burn e Brooks, 1993). In un'ottica generale, l'integrità funzionale del sistema dopaminergico nigro-striatale può essere studiata in vivo con la SPET (Single Photon Emission Tomography), utilizzando un marker ([¹²³I] FP-CIT) che si lega selettivamente ad una particolare classe di proteine di membrana (DaT: Dopamine Transporter), localizzate a livello delle terminazioni striatali dei neuroni dopaminergici. Evidentemente, la SPET-DaTSCAN è alterata nella malattia di Parkinson e nei parkinsonismi atipici, tutte situazioni in cui (co)esiste un processo degenerativo a carico dei neuroni dopaminergici nigro-striatali. Al contrario, proprio per il fatto che il parkin-

sonismo indotto da farmaci è stato classicamente considerato un parkinsonismo "postsinaptico", i dati relativi all'impiego della SPET-DaTSCAN in quest'ambito sono ad oggi scarsi (Tolosa et al, 2003; Scherfler et al, 2007). Uno dei primi studi in tal senso ha previsto l'esecuzione della SPET-DaTSCAN in un gruppo di 32 pazienti psichiatrici, in trattamento con neurolettici, che avevano sviluppato una condizione di DIP. I risultati hanno mostrato che 18 pazienti presentavano una SPET-DaTSCAN normale, ma ben 14 pazienti presentavano un esame alterato (Tinazzi et al., in press on Movement Disorders). Dal momento che non è stata dimostrata, ad oggi, alcuna chiara correlazione tra trattamento con neurolettici e/o patologia psichiatrica di fondo da un lato, e down-regulation del DaT dall'altro, è possibile che tali risultati confermino la suddetta ipotesi di una degenerazione dopaminergica subclinica in un sottogruppo di pazienti che vanno incontro a DIP. Va sottolineato come, in questo studio, i pazienti con SPET-DaTSCAN normale e quelli con SPET-DaTSCAN anomala differivano, da un punto di vista clinico, solo per il fatto che, all'interno del primo gruppo, i sintomi erano più spesso bilaterali, e più frequente era la compresenza di discinesia tardiva. L'applicazione della SPET-DaTSCAN nel parkinsonismo indotto da farmaci potrebbe avere in primo luogo una ricaduta sulla gestione terapeutica dei pazienti stessi. Infatti, al momento attuale, non esiste univocità nel trattamento dei pazienti affetti da DIP. La prima scelta resta la sospensione del farmaco ritenuto responsabile, ma questa non sempre è possibile e comunque, come precedentemente detto, non sempre è risolutiva. Gli anticolinergici rappresentano tuttora la scelta terapeutica più seguita, per quanto, sorprendentemente, non esistono chiare evidenze a favore di un loro impiego, mentre invece sono ben noti alcuni loro effetti collaterali (tra cui un possibile peggioramento della psicosi); un discorso analogo può essere fatto a proposito dell'amantadina. D'altra parte la L-dopa, se resta pur sempre la pietra miliare nel trattamento del Morbo di Parkinson, è stata da sempre guardata con diffidenza nella gestione dei pazienti affetti da DIP, in quanto si ritiene che essa possa da un lato aggravare la psicosi di fondo, dall'altro risultare inefficace sulla sindrome parkinsoniana, a causa della "competizione" con i neurolettici stessi a livello dei recettori dopaminergici. In realtà, alcune recenti evidenze hanno dimostrato che non solo la L-dopa a dosaggio medio-basso è sicura – nonché efficace – nei pazienti psichiatrici, ma anche che essa potrebbe avere un effetto positivo sulla sintomatologia parkinsoniana. Se quest'ultimo fatto fosse vero, l'efficacia dovrebbe essere maggiore in quei pazienti, affetti da DIP, in cui coesista una degenerazione dopaminergica subclinica, evidenziabile mediante la SPET-DaTSCAN. Recentemente, accanto ad una rivalutazione clinica di 19 dei 32 pazienti affetti da DIP dello studio precedentemente menzionato (equamente suddivisi in pazienti con SPET-DaTSCAN normale o alterata), è stato tentato sugli stessi un approccio terapeutico a base di L-dopa in combinazione con un inibitore della Dopa-decarbossilasi periferica. I risultati hanno mostrato che tale trattamento è sicuro ed efficace; in particolare, un miglioramento della sindrome parkinsoniana si è registrato in tutti i pazienti con SPET-DaTSCAN alterata, a conferma della potenziale importanza che tale strumento diagnostico potrebbe avere nella gestione dei pazienti affetti da DIP (Tinazzi et al, in submission on Journal of Neurology). Al momento attuale, è in fase di avanzata preparazione un trial multicentrico italiano in cui uno degli obiettivi principali sarà quello di determinare l'effettiva prevalenza di alterazioni SPET-DaTSCAN in una popolazione più ampia e omogenea di pazienti psichiatrici affetti da DIP.

Bibliografia

- 1) Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK and Rocca WA; Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990; *Neurology*, 1999, 52: 1214-1220
- 2) Hardie RJ, Lees AJ; Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa; *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1988; 51: 850-854
- 3) Stephen PJ, Williamson J; Drug-induced parkinsonism in the elderly; *Lancet*, 1984; 2: 1082-1083
- 4) Ayd F; A survey of drug-induced extrapyramidal reactions; *JAMA*, 1961; 175: 102-108
- 5) Tolosa E, Coelho M, Gallardo M; DAT imaging in drug-induced and psychogenic parkinsonism; *Movement Disorders*, 2003; 18 suppl 7: 28-33
- 6) Burn DJ, Brooks DJ; Nigral dysfunction in drug-induced parkinsonism: an 18-F-dopa PET study; *Neurology*, 1993; 43: 552-556
- 7) Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, et al.; Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism; *Movement Disorders*, 2007; 22: 1229-1238
- 8) Tinazzi M, Ottaviani S, Isaias IU, Pasquin I, Steinmayr M, Vampini C, Pilleri M, Moretto G, Fiaschi A, Smania N, Giorgetti P, Antonini A. [¹²³I] FP/CIT SPET imaging in drug-induced parkinsonism; *Movement disorders 2008 August 29 epub ahead of print*
- 9) Tinazzi M, Antonini A, Bovi T, Pasquin I, Steinmayr M, Moretto G, Fiaschi A, Ottaviani S; [¹²³I] FP-CIT SPET imaging in drug-induced parkinsonism (DIP): a follow-up of 2 years; submitted to *Journal of Neurology*

Presentazione e discussione dei poster

VALUTAZIONE DELLA MEMORIA PROSPETTICA IN UN GRUPPO DI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE INIZIALE

C. Pagni, D. Frosini, E. Unti, I. Ghicopulos, G.Tognoni, R. Ceravolo, L. Murri

Introduzione: recenti lavori in letteratura evidenziano una compromissione della memoria prospettica nella Malattia di Parkinson (MP), verosimilmente in relazione ad una alterazione dei circuiti striato-frontali.

Obiettivi: studiare il ricordo di intenzioni di tipo event-based nei pazienti affetti da MP in fase iniziale e drug naive e nei pazienti affetti da Mild Cognitive Impairment (MCI), rispetto ad un gruppo di controlli sani.

Metodi: la diagnosi di MP è stata effettuata secondo i criteri di Gelb, 1999, quella di MCI secondo i criteri di Petersen, 2004.

Sono stati esaminati 14 pazienti affetti da MP in fase iniziale (età media 65.79 ± 6.38), 21 pazienti con MCI (70.38 ± 6.16) e 21 controlli sani (66.95 ± 6.51). I pazienti con MP erano drug naive, la durata media dall'esordio dei sintomi è risultata di 13 ± 5.19 mesi, l'H&Y 1.5.

Tutti i soggetti sono stati valutati attraverso una batteria di test neuropsicologici associata ad una prova sperimentale di memoria prospettica di tipo event-based. L'analisi statistica è stata condotta con Mann-Whitney U Test, $p < 0.01$.

Risultati: tutti i soggetti con MP esaminati hanno mostrato un profilo cognitivo nella norma, eccetto due pazienti con una compromissione delle prove esecutive frontali.

Nel ricordo delle intenzioni, i soggetti affetti da MP e il gruppo di controllo hanno riportato prestazioni tra loro confrontabili, sia nella componente prospettica (corretta esecuzione di un'azione da compiere) che in quella retrospettiva (ricordo dell'intenzione in fase post-test), mentre i pazienti con MCI hanno ottenuto punteggi significativamente inferiori rispetto ai due gruppi in entrambe le componenti.

Conclusioni: i dati raccolti, sebbene preliminari, non sembrano mostrare un precoce interessamento della memoria prospettica di tipo event-based nella MP.

Questa differenza rispetto ai precedenti lavori può essere legata sia alla breve durata di malattia del campione esaminato (1 anno vs 5-7 anni), sia all'assenza di terapia dopaminergica.

In accordo con la letteratura i due gruppi con MP e compromissione delle funzioni frontali hanno mostrato anche un'alterazione della prova di memoria prospettica; i soggetti con MCI presentano invece una compromissione sia nella componente prospettica che in quella retrospettiva.

EFFETTO DELLE VARIABILI AFFETTIVE E META COGNITIVE SUL FUNZIONAMENTO COGNITIVO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

S. Righi , S. Talamonti, S. Ramat, L. M. Raglione, E. Vannini, P. Marini, M.P. Viaggiano

*Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia
Clinica Neurologica I - Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli Studi di Firenze - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze, Italia*

Introduzione: un numero crescente di studi ha indagato l'effetto degli aspetti "affettivi" (in particolare ansia e depressione) sul funzionamento cognitivo nella Malattia di Parkinson (MP). La depressione sembra associarsi frequentemente con il declino cognitivo nei pazienti parkinsoniani, anche se la letteratura si presenta complessivamente controversa. Gli effetti dell'ansia nella MP sono stati meno indagati. Alcuni deficit delle funzioni esecutive sembrano comunque associarsi con la presenza di disturbi d'ansia. Negli ultimi anni vari lavori hanno approfondito la relazione esistente tra i disturbi affettivi ed il piano metacognitivo. Tuttavia, per quello che riguarda la MP, è presente in letteratura una sola valutazione parziale, dell'interazione tra piano affettivo-metacognitivo e cognitivo.

Obiettivo: l'obiettivo del presente lavoro è chiarire se e in che misura nella MP il piano affettivo (in particolare la depressione) ed il piano metacognitivo, oltre alle variabili proprie della malattia, possano influenzare il funzionamento cognitivo dei pazienti.

Materiali e metodi: sono stati considerati 3 gruppi di soggetti: 9 pazienti con MP non depressi (MP-ND), 9 pazienti con MP depressi (MP-D) e 18 controlli non depressi. I pazienti con MP erano tutti in terapia con L-Dopa. A tutti i soggetti sono stati somministrati a) self-report per la valutazione della depressione (BDI-II), dell'ansia (BAI) e dello stile metacognitivo (MCQ e TCQ) b) test neuropsicologici per la valutazione di: funzioni esecutive, attenzione, memoria e funzioni visuomotorie.

Risultati: dai risultati (ANOVA e regressione lineare) emerge 1) un diverso pattern di funzionamento affettivo-metacognitivo nei due gruppi di pazienti con MP 2) un importante effetto della depressione nel deterioramento delle funzioni esecutive 3) un peso differenziale degli aspetti affettivo-metacognitivi, legati all'età ed alla Malattia di Parkinson, sulla prestazione cognitiva dei pazienti con MP.

Conclusioni: gli aspetti affettivo-metacognitivi (in particolare la depressione), assieme a variabili legate alla malattia, influenzano in modo rilevante la funzionalità esecutiva dei pazienti con MP.

INCIDENZA DI DEMENZA IN UNA CORTE DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI MALATTIA DI PARKINSON

E. Di Battista, N. Vanacore^{}, A. Rubino, P. Stirpe, P. Giustini, R. Rossi, S. Bernardi, G. Meco*

^o *Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Sapienza, Roma*

^{*} *Centro Nazionale di Epidemiologia, Istituto Superiore di Sanità.*

In una recente revisione sistematica sugli studi di prevalenza della demenza nella malattia di Parkinson è stato stimato che la proporzione di pazienti parkinsoniani con demenza è pari a circa il 24.5% (IC95% 17.4-31.5).

La frequenza invece di pazienti parkinsoniani con demenza fra tutti i pazienti con demenza è pari al 3.6% (3.1-4.1) con una prevalenza stimata dello 0.2% in soggetti con età superiore ai 65 anni.

In letteratura vi sono solo nove studi prospettici che hanno considerato l'incidenza della demenza nella malattia di Parkinson. L'incidenza stimata varia dai 30 ai 112.5 casi per 1000-anni persona.

Questa variabilità è dovuta a numerosi problemi metodologici come l'accuratezza della diagnosi, l'inclusione di casi prevalenti a vari stadi di malattia e ai studi condotti su base ospedaliera o di popolazione.

Lo scopo di questo studio è quello di stimare retrospettivamente l'incidenza della demenza in una coorte di pazienti parkinsoniani nella normale routine clinica di un centro di terzo riferimento.

Sono stati arruolati 408 pazienti con diagnosi di sindrome parkinsoniana nel Centro per la malattia di Parkinson ed altre patologie del sistema extrapiramidale nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2004 e il 31 maggio del 2008.

Tra i 374 casi prevalenti con diagnosi di malattia di Parkinson sono stati identificati 35 casi con demenza (9.3%). La coorte dei pazienti è stata seguita per un tempo medio dalla prima visita di 5.1 anni che ha consentito di stimare una incidenza pari a 18.4 casi per 1000 anni-persona (IC95% 12.4-24.4).

IL PROFILO COGNITIVO DEI PAZIENTI AFFETTI DA PARKINSONISMO VASCOLARE

G. Santangelo^{1,2,3}, C. Vitale^{1,3,4}, L. Trojano², D. De Gaspari⁵, A. Antonini⁵, P. Barone¹

¹Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Napoli Federico II, Napoli;

²Laboratorio di Neuropsicologia, Dipartimento di Psicologia, Seconda Università Studi di Napoli;

³Istituto di Diagnosi e Cura "Hermitage", Capodimonte, Napoli;

⁴Università "Parthenope", Napoli;

⁵Istituto Clinici di Perfezionamento, Milano

Introduzione: gli aspetti neuropsicologici e clinici nel parkinsonismo vascolare (VP) non sono stati esplorati in modo esauriente.

Obiettivi: indagare il profilo cognitivo-comportamentale dei pazienti affetti da sindrome parkinsoniana con alterazioni vascolari (VP) confrontandolo con il profilo dei pazienti affetti da malattia di Parkinson idiopatica (MP).

Metodi: furono reclutati 24 pazienti non dementi affetti da VP (rilevata mediante la presenza di lesioni lacunari in MRI). Di questi pazienti, 12 mostrarono un DAT imaging normale (VP) mentre i restanti 12 presentarono un DAT imaging anormale che indicava una coesistenza della sindrome parkinsoniana con alterazioni vascolari e con denervazione dopaminergica (VP+DD). Per il gruppo di controllo furono arruolati 12 pazienti non dementi affetti da MP idiopatica (MP). A tutti i pazienti sono state somministrate scale comportamentali e i seguenti test neuropsicologici: Frontal Assessment Battery (FAB), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Test di Stroop, prove di fluenza verbale semantica (FV-sem) e fonologica (FV-fon), Matrici Progressive Colorate di Raven '47 (RCPM), test dell'orologio (CDT), Trail Making Test (TMT), Matrici Attentive (MA), prova di richiamo e differito delle 15 parole di Rey e della Figura complessa di Rey.

Risultati: i tre gruppi, appaiati per età e scolarità, differirono rispetto alla frequenza dei fattori di rischio cerebrovascolare, alla durata e all'età di esordio della malattia. Covariando la durata e l'età d'esordio della malattia, i tre gruppi mostrarono prestazioni significativamente differenti nella FAB, RCPM, FV-sem e FV-fon. Il test di Bonferroni come post hoc evidenziò che la prestazione dei pazienti con MP era significativamente migliore rispetto a quella dei pazienti con VP+DD nella FAB e nella RCPM. I pazienti affetti da VP con e senza denervazione dopaminergica riportarono un punteggio significativamente inferiore rispetto ai pazienti con MP nella FV-sem e nella FV-fon.

Conclusioni: i risultati indicano che le lesioni cerebrovascolari in pazienti con e senza MP idiopatica potrebbero facilitare il precoce esordio delle disfunzioni cognitive e aumentarne la gravità.

DECLINO COGNITIVO NEI PAZIENTI PARKINSONIANI NON DEMENTI CON DEPRESSIONE MAGGIORE: STUDIO LONGITUDINALE A TRE ANNI
G. Santangelo^{1,2,3}, A. Russo², C. Vitale^{1,3,4}, L. Trojano², K. Longo¹, A. Cozzolino¹, P. Barone¹

¹*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Federico II, Napoli;*

²*Dipartimento di Psicologia, Seconda Università, Caserta;*

³*Istituto di Diagnosi e Cura "Hermitage" Capodimonte, Napoli;*

⁴*Università di Napoli "Parthenope", Napoli.*

Introduzione: pochi studi longitudinali hanno monitorato nel tempo il profilo cognitivo di pazienti parkinsoniani con depressione maggiore (MD).

Obiettivi: valutare nel tempo specifiche funzioni cognitive nei pazienti parkinsoniani con e senza MD mediante una batteria neuropsicologica.

Metodi: nella prima valutazione (T0) furono inclusi 124 parkinsoniani non dementi ai quali fu somministrata una intervista semistrutturata per la diagnosi di MD secondo i criteri del DSM IV e i seguenti test neuropsicologici: Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Fluenza Verbale Fonologica (Flu-F) e Semantica (Flu-S); Aprassia Costruttiva (AC); Stroop Test (ST). A distanza di tre anni (T1), i pazienti furono contattati per essere valutati nuovamente.

Risultati: nel T1, si persero 41 pazienti. Dei restanti 83 pazienti, 29 presentavano depressione al T0 e al T1 (D+D+); 21 svilupparono depressione durante il periodo di follow-up (D-D+); 26 non avevano mai presentato depressione durante lo studio (D-D-) e 7 mostrarono depressione solo al T0 (D+D-). L'analisi della varianza a disegno misto evidenziò un effetto significativo del fattore "tempo" sulle prestazioni nella AC ($p < 0.001$), nello ST ($p = 0.003$), nella Flu-S ($p = 0.004$) e nella Flu-F ($p = 0.005$). Il fattore "depressione al follow-up" mostrò un effetto significativo sulla FAB ($p = 0.001$), sulla Flu-S ($p = 0.008$), sulla Flu-F ($p = 0.008$), sull'AC ($p < 0.001$) e sullo ST ($p < 0.001$). L'interazione tra il "tempo" e il fattore "depressione" risultò statisticamente significativa nel MMSE ($p = 0.008$) e nello ST ($p = 0.029$). Il test di Bonferroni come post hoc evidenziò un marcato e rapido declino del gruppo D+D+ rispetto al gruppo dei D-D- in tutte le prove cognitive. Il gruppo D-D+ riportò una prestazione peggiore rispetto al gruppo D-D- nello ST sia al T0 che al T1.

Conclusioni: i risultati evidenziarono un marcato e rapido declino delle funzioni frontali nei pazienti con MD rispetto ai pazienti senza MD. Inoltre, le disfunzioni frontali possono essere predittori dello sviluppo della depressione nella Malattia di Parkinson.

VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON SOTTOPOSTI A INTERVENTO DI STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO: LA NOSTRA ESPERIENZA

S. Zambito Marsala, F. De Biasi, M. Moro, M. Gioulis, F. Ferracci, C. Marchini

Ospedale San Martino Belluno – Neurologia - Neurochirurgia

Introduzione: in letteratura sono riportate numerose evidenze in favore del fatto che la stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (STN-DBS) possa determinare alterazioni umorali cognitive e comportamentali. Una meta-analisi di 28 studi di coorte ha evidenziato una alterazione delle funzioni esecutive, dell'apprendimento verbale e una riduzione della fluenza fonemica e semantica. Le variazioni della fluenza verbale non erano correlate all'età dei pazienti, alla durata di malattia, né ai parametri di stimolazione o a variazioni della terapia con dopaminoagonisti dopo la chirurgia. Secondo altri studi vi è invece l'evidenza che la STN-DBS non porti a un globale decadimento cognitivo, seppure due variabili neuropsicologiche peggiorino dopo la chirurgia in particolar modo relativamente alle fluenza fonemica. Altri Autori ancora hanno dimostrato che la STN-DBS non alteri la fluenza fonemica verbale o le funzioni esecutive, mentre altri ancora sottolineano una flessione nella fluenza verbale o nella working memory.

Materiali e Metodi: abbiamo sottoposto a una batteria di tests neuropsicologici 3 pazienti affetti da Malattia di Parkinson avanzata sottoposto a STN-DBS. Trattasi di 2 maschi e una femmina testati prima e dopo la chirurgia. In particolar modo è stata studiata la memoria (span con parole bi-sillabiche, digit Span, test di Corsi, tapping span, Babcock Story Recall test, Rey auditory-verbal Learning test), l'attenzione con matrici attentive, il linguaggio (token test, naming figures test, test di fluenza fonemica verbale, denominazione di figure), le abilità logico deduttive (matrici progressive di raven) e la prassia (test per l'aprassia costruttiva, ideomotora e buccofacciale, test di disegno dell'orologio).

Risultati: in tutti i pazienti abbiamo osservato un peggioramento della fluenza fonemica e della cognitiv  globale. In ognuno di essi il profilo cognitivo era comunque pi  o meno lo stesso prima e dopo la STN-DBS.

Conclusioni: il nostro campione ha il limite dell'esiguo numero di pazienti arruolati, tuttavia conferma la riduzione della fluenza verbale unitamente tuttavia ad un peggioramento del profilo cognitivo globale

CONFRONTO DEL PROFILO COGNITIVO E COMPORTAMENTALE DI SCA1, SCA2 E MALATTIA DI HUNTINGTON

P. Soliveri, C. Mariotti, D. Paridi, D. Monza, D. Parevson, R. Fancellu, A. Albanese, F. Girotti

Fondazione IRCSS Istituto Neurologico Carlo Besta, Via Caloria, 11

Introduzione: i pazienti con malattia di Huntington (HD) mostrano un variabile di deterioramento cognitivo e sintomi psicopatologici eterogenei. Abbiamo osservato in precedenza che i sintomi psichiatrici negativi (tra i quali l'apatia) sono molto frequenti nei pazienti con HD.

Obiettivi: per verificare la specificità della compromissione cognitiva e comportamentale nei pazienti con HD abbiamo confrontato un gruppo di pazienti con HD ed un gruppo di pazienti con le più frequenti atassie spinocerebellari ad esordio adulto: SCA1 e SCA2

Metodi: sono stati studiati 15 pazienti con HD e 20 pazienti con SCA (10 con SCA1 e 10 con SCA2) di pari età, scolarità ed invalidità funzionale valutata con la scala Total Functional Capacity (TFC).

Sono stati utilizzati i seguenti test cognitivi corretti per età e scolarità: MMSE, Raven test, fluenza verbale, matrici attentive, breve racconto. La valutazione psichiatrica comprendeva le scale di Hamilton per l'ansia e la depressione e le scale dei sintomi psichiatrici negativi e positivi della schizofrenia (SANS e SAPS).

Risultati: i risultati preliminari hanno mostrato che i pazienti con HD erano significativamente più compromessi dei pazienti con SCA in tutti i test cognitivi. I sintomi depressivi e i sintomi negativi (valutati con le relative scale) erano significativamente più gravi nei pazienti con HD rispetto ai pazienti con SCA. Tuttavia si segnala che quest'ultimi tendevano ad avere punteggi elevati nel subitem "affettività inappropriata" della SANS.

Conclusioni: il profilo di compromissione cognitiva, seppur più grave nei pazienti con HD, è compatibile in entrambi i gruppi con una disfunzione fronto-striatale. Si conferma la specificità dei sintomi negativi nella malattia di Huntington anche rispetto ad una patologia neurodegenerativa ugualmente invalidante e con diffusa disfunzione sottocortico-frontale. Le differenze potrebbero riflettere la diversa compromissione dei circuiti striato-frontali e cerebello-frontali nelle due patologie. La casistica dovrà essere allargata e confrontata con un gruppo di controlli normali.

IL DELIRIO DI GELOSIA IN CORSO DI MALATTIA DI PARKINSON

C. Berti, P. Del Dotto, C. Lucetti, C. Logi, F. Badacci, A. Nuti, C. Dolciotti, A. Romano, G. Perugi, U. Bonuccelli

Ospedale Versilia, U.O.C. Neurologia, Via Aurelia 335, Lido di Camaiore

Introduzione: il delirio di gelosia (DG), rappresenta una manifestazione psicotica di non frequente riscontro in corso di Malattia di Parkinson (MP). In letteratura non esistono significativi studi sulla prevalenza di questo disturbo.

Obiettivi: valutare la presenza del DG in una casistica di pazienti con MP e psicosi ed i rapporti clinici con altre manifestazioni psicopatologiche associate e studiarne le correlazioni con aspetti clinici e terapeutici della MP.

Metodi: 320 pazienti con MP e psicosi sono stati sottoposti a colloquio psichiatrico. Il DG è stato diagnosticato secondo i criteri del DSM IV. La valutazione neurologica e psichiatrica prevedeva la somministrazione delle seguenti scale: Hoehn e Yahr, Unified Parkinson's Rating Scale, la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Beck Depression Inventory, Hamilton Rating Scale for Anxiety.

Risultati: sono stati individuati 11 pazienti con DG (6 maschi; 5 femmine), su 320 pazienti con MP e psicosi. L'età di esordio della MP era 48.4 ± 7.9 anni con una durata media di malattia di 9.3 ± 4.8 anni ed uno stadio di malattia pari a 1.9 ± 0.3 . I punteggi del MMSE erano indicativi di un buon mantenimento delle funzioni cognitive (MMSE 28.8 ± 1.3). La terapia in atto all'esordio del delirio era costituita da dopaminoagonista in associazione con levodopa in 9 degli 11 casi, in monoterapia nei restanti 2, con una durata media di trattamento di 7 anni, a dosaggi medio-alti.

Conclusioni: il DG rappresenta una complicanza della MP e del suo trattamento non rarissima, che presenta alcune specificità: compare in pazienti con esordio precoce di MP, cognitivamente integri, spesso in assenza di altre manifestazioni psicotiche. La riduzione dei trattamenti dopaminergici non sembra efficace a contrastare il delirio, mentre gli antipsicotici sono solo parzialmente efficaci. Il DG assume un andamento cronico difficilmente modificabile al punto da interferire significativamente e negativamente con il decorso della MP.

RUOLO DI OSTEOPONTINA COME MARCATORE DI NEURODEGENERAZIONE

C. Como, M. Carecchio, S. Nicola, D. Galimberti, C. Fenoglio, E. Scarpini, F. Monaco

Clinica Neurologica, Università Amedeo Avogadro, Istituto di Scienze Neurologiche, Ospedale Maggiore, Università di Milano

È noto che nelle malattie neurodegenerative vi sia un'attivazione di processi infiammatori. Osteopontina (OPN) è una citochina con funzioni pro-adesive e chemiotattiche, che è in grado di stimolare la produzione di fattori infiammatori da parte di cellule della linea macrofagica.

Numerosi lavori supportano il ruolo di OPN nella patogenesi delle malattie neurodegenerative.

Maetzler e collaboratori dimostrano che i livelli serici di OPN sono aumentati nei pazienti con malattia di Parkinson rispetto a soggetti sani di controllo e che l'aumento sarebbe particolarmente marcato nei pazienti con Parkinson demenza. Un lavoro recente del gruppo di Wung dimostra un'elevata espressione di OPN nei neuroni piramidali di pazienti affetti da malattia di Alzheimer. Infine, dati ottenuti con approccio proteomico mediante SELDI-TOF-MS, dimostrano la presenza in elevate quantità di un frammento di OPN nel liquor di pazienti con deterioramento cognitivo lieve e successiva progressione a malattia di Alzheimer. Sulla base di queste premesse, stiamo conducendo uno studio volto a valutare i livelli serici e liquorali di OPN in pazienti con malattie neurodegenerative rispetto a soggetti sani di controllo. Lo studio si propone inoltre di valutare polimorfismi genici di OPN che abbiamo dimostrato funzionalmente attivi nella modulazione dei livelli di proteina. Attualmente abbiamo raccolto campioni biologici di pazienti con malattia di Alzheimer (48 pazienti), taupatie-FTLD, PSP, CBGD-, 19 pazienti, e 31 controlli. I pazienti sono stati arruolati presso la Clinica Neurologica dell'Università Amedeo Avogadro, Novara e presso l'Istituto di Scienze Neurologiche, Ospedale Maggiore, Università di Milano. Abbiamo preso in esame le seguenti variabili cliniche: età d'esordio, durata di malattia e stato cognitivo valutato mediante MMSE. I lievi serici e liquorali di OPN sono stati valutati con tecnica ELISA.

Sia i pazienti con AD che i pazienti con taupatie mostravano livelli aumentati di OPN nel liquor rispetto ai controlli (mediana: 7672, 5927 e 2867 ng/ml rispettivamente), mentre non vi erano differenze significative tra pazienti e controlli rispetto ai livelli serici di proteina (mediana: 171, 258 e 150 ng/ml). Abbiamo quindi eseguito un'analisi dei livelli liquorali di OPN in sottogruppi di pazienti AD suddivisi in base alla durata di malattia (£ 3 anni= AD iniziale; > 3 years= AD intermedia - avanzata) e del livello di compromissione cognitiva (MMSE £25 >23 = AD lieve; MMSE £ 23= AD moderata-grave).

È interessante rilevare che i pazienti con AD iniziale e di grado lieve mostravano livelli significativamente più alti rispetto ai pazienti con AD intermedia avanzata e

con deterioramento cognitivo moderato-grave. (AD iniziale vs intermedia - avanzata: mediana 8700 vs 4300 ng/ml; AD lieve vs moderata-grave: 7960 vs 4520 ng/ml). Nel loro insieme i nostri dati suggeriscono che OPN può essere presa in considerazione come possibile marcatore nelle malattie neurodegenerative, in particolare per la malattia di Alzheimer. Per valutare il ruolo nelle altre malattie neurodegenerative servono ulteriori dati, soprattutto per determinare sensibilità e specificità della metodica.

ALTERAZIONE NELL'OMEOSTASI DEL CALCIO IN LINFOCITI DI PAZIENTI PARKINSONIANI CON DISCINESIE DA LEVODOPA

E. Bazzini^{1a}, F. Marino^{2,3}, F. Saporiti², M.T. Armentero^{1a}, C. Pacchetti^{1b}, R. Zangaglia^{1b}, E. Martignoni^{4,5}, S. Lecchini^{2,3}, G. Nappi^{1,6}, M. Cosentino^{2,3}, F. Blandini^{1a}

¹Centro Ricerca Interdipartimentale Malattia di Parkinson (^aLab. di Neurochimica Funzionale, ^bUS Malattia di Parkinson e Disturbi del Movimento), IRCCS C. Mondino, Pavia;

²Dip. di Medicina Clinica, Sez. di Farmacologia Sperimentale e Clinica,

³Centro di Ricerca in Neuroscienze, Università dell'Insubria, Varese;

⁴IRCCS Fondazione "S. Maugeri", Veruno;

⁵Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara;

⁶Università di Roma "La Sapienza", Roma

Introduzione: il trattamento a lungo termine della malattia di Parkinson con L-Dopa si associa frequentemente alla comparsa di movimenti involontari (discinesie). Studi sperimentali hanno dimostrato che il fenomeno è causato da alterazioni a carico della via di trasduzione del segnale a livello striatale, causate dalla stimolazione pulsatile dei recettori dopaminergici conseguente alle fluttuazioni dei livelli di L-Dopa.

Obiettivi: lo scopo del nostro lavoro è stato quello di analizzare la presenza di possibili marcatori periferici di tale fenomeno, utilizzando linfociti isolati da sangue periferico di pazienti parkinsoniani con (LID+; n=20) o senza (LID-; n=20) discinesie e soggetti di controllo sovrapponibili per sesso ed età (n=20).

Metodi: abbiamo analizzato l'espressione dell'mRNA dei recettori dopaminergici D₅ (D₁-like) e D₃ (D₂-like) ed i livelli di due secondi messaggeri, cAMP e calcio libero intracellulare ([Ca⁺⁺]_i); quest'ultima analisi è stata condotta sia in condizioni basali che in seguito a stimoli specifici indotti *in vitro*.

Risultati: i dati ottenuti mostrano una chiara alterazione dell'omeostasi del Ca⁺⁺ nei pazienti parkinsoniani, costituita principalmente da una ridotta risposta all'attivazione da fitoemagglutinina. Tale difetto risulta maggiormente pronunciato nei pazienti LID+ (-33% rispetto al gruppo di controllo) rispetto ai pazienti LID- (-20%). Anche i livelli di cAMP sono risultati ridotti nei pazienti rispetto ai soggetti sani (6 ± 2.6 pmol/10⁶ cellule), questa volta senza differenze significative tra i due gruppi (LID+: 3.8 ± 2.9 pmol/10⁶ cellule; LID-: 4.2 ± 2.4 pmol/10⁶ cellule). Non abbiamo invece osservato differenze significative per quanto riguarda l'espressione dell'mRNA per i recettori dopaminergici.

Conclusioni: i nostri risultati dimostrano che i livelli dei principali secondi messaggeri intra-cellulari sono alterati, a livello periferico, nei pazienti parkinsoniani trattati con agenti dopaminergici. Inoltre, i pazienti con discinesie mostrano un'alterazione nella regolazione dell'omeostasi del Ca⁺⁺ che potrebbe rappresentare un tratto distintivo dei soggetti predisposti allo sviluppo di discinesie da L-Dopa.

EFFETTO DEL BLOCCO DEI RECETTORI OPIOIDI μ SUL TURNING CONTROLARALE INDOTTO DAGLI AGONISTI DOPAMINERGICI IN RATTI LESIONATI CON LA 6-IDROSSIDOPAMINA

S. Fenu, R. Longoni, L. Spina, G. Di Chiara

Dipartimento di Tossicologia e Istituto Nazionale di Neuroscienze, Università di Cagliari, Via Ospedale 72, 09124 Cagliari

Introduzione: i recettori oppioidi, in particolare il sottotipo μ , sono altamente concentrati nelle aree striatali e coinvolti nella modulazione degli effetti antiparkinsoniani degli agonisti dopaminergici. Precedenti studi hanno dimostrato che il BW373U86 e l'SNC 80, due agonisti non peptidici selettivi per i recettori oppioidi μ , potenziano il turning controlaterale indotto dall'SKF 38393 e dal quinpirolo, agonisti per i recettori dopaminergici D_1 e D_2 rispettivamente. Sebbene sia stata dimostrata la presenza di un singolo gene per tali recettori, l'esistenza di due sottotipi recettoriali μ_1 e μ_2 , bloccati selettivamente dal BNTX e dal NTB, rispettivamente, è ampiamente dimostrata.

Obiettivi: lo scopo di questo studio è stato quello di studiare, in ratti lesionati con la 6-OHDA, il ruolo dei recettori μ_1 e μ_2 sul turning controlaterale indotto dagli agonisti dopaminergici.

Metodi: ratti maschi Sprague Dawley sono stati lesionati con la 6-idrossidopamina ($8 \mu\text{g}/\mu\text{l}$) nel fascio mediale del mesencefalo. Due settimane dopo la lesione i ratti sono stati selezionati in risposta al turning controlaterale indotto dall'apomorfina ($0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ s.c.) e trattati, 3 giorni dopo, con gli agonisti e antagonisti dei recettori μ da soli o in combinazione con gli agonisti dopaminergici.

Risultati: la somministrazione di BW373U86 ($0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ s.c.) potenzia significativamente il turning controlaterale indotto dalla L-Dopa ($6 \text{ mg}/\text{kg}$ i.p.) e dall'apomorfina ($0.025 \text{ mg}/\text{kg}$ s.c.). La somministrazione dell'antagonista μ_2 NTB ($2.5 \text{ mg}/\text{kg}$ s.c.) riduce significativamente il turning controlaterale indotto dalla L-Dopa ($6 \text{ mg}/\text{kg}$ i.p.) e dall'apomorfina ($0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ s.c.), mentre la somministrazione dell'antagonista μ_1 BNTX ($5 \text{ mg}/\text{kg}$ s.c.), non modifica il turning indotto dalla L-Dopa e dall'apomorfina.

Conclusioni: i risultati del presente studio mettono in evidenza che il tono oppioidico μ_2 è importante nella modulazione degli effetti antiparkinsoniani degli agonisti dopaminergici, suggerendo per gli agonisti di tali recettori un possibile ruolo come farmaci coadiuvanti nella terapia della Malattia di Parkinson.

DIFFERENTE SENSIBILITÀ DEI TOPI KNOCKOUT PER IL CYP2E1 AL MODELLO DI PARKINSONISMO INDOTTO DA MPTP

C. Viaggi, F. Vaglini, C. Pardini, A. Caramelli, V. Scalori, G. U. Corsini

Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Farmacologia Università di Pisa

Studiando i meccanismi biochimici della degenerazione dei neuroni dopaminergici (DA) nigrostriatali indotti dall'1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) sono state ottenute nuove informazioni sulla fisiopatologia della Malattia di Parkinson. Vaglini et al (2004) hanno evidenziato il coinvolgimento del citocromo P4502E1 nel modello animale di Malattia di Parkinson indotto da MPTP.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di studiare la sensibilità dei topi knockout per il CYP 2E1 (CYP2e1 -/-) in seguito alla somministrazione acuta di MPTP rispetto ai corrispondenti wild-type (CYP2e1 +/+).

Dopo sette giorni dal trattamento con MPTP, i topi knockout risultano avere un contenuto di DA striatale significativamente meno ridotto rispetto al ceppo wild type. Analizzando l'immunoreattività alla tirosina idrossilasi nella substantia nigra, nel ceppo knockout non si evidenzia alcuna lesione neuronale dopo la neurotossina.

Successivamente sono state valutate le modificazioni a breve termine (1, 2, 4 e 6 ore) dei livelli di DA striatale e dei suoi principali metaboliti dopo somministrazione di MPTP e della cinetica del metabolita tossico MPP⁺ nella stessa area. Nel ceppo knockout l'MPP⁺ viene rimosso più rapidamente rispetto ai wild-type e analogamente il contenuto di DA striatale cade più velocemente nei knockout rispetto ai controlli. I due metaboliti principali, 3MT e HVA, hanno un precoce e brusco aumento, per il DOPAC non si osservano differenze tra i due ceppi.

I nostri risultati suggeriscono che i topi knockout per il CYP 2E1 sono meno sensibili alla lesione indotta da MPTP rispetto al ceppo wild-type. Questi dati, apparentemente in contrasto con un possibile ruolo protettivo dell'enzima, suggeriscono che in questi animali è presente un efficiente meccanismo compensatorio.

Vaglini F, Pardini C, Viaggi C, Bartoli C, Dinucci D, Corsini G.U. Involvement of cytochrome P450 2E1 in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2004 Oct;91(2):285-98.

DEGENERAZIONE ETÀ -DIPENDENTE DEI NEURONI DOPAMINERGICI DELLA SOSTANZA NERA NEI TOPI NF-KAPPAB CREL^{-/-}

M. Pizzi, M. Alghisi, S. Monfardini, M. Benarese, C. Baiguera, I. Sarnico, P.F. Spanno

Sezione di Farmacologia e Terapia sperimentale, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Brescia, 25123 Italia.

Nel sistema nervoso centrale i fattori NF- κ B hanno un ruolo centrale sia nella regolazione di processi fisiologici, quali la trasmissione e la plasticità sinaptica, che nella fisiopatologia di condizioni associate alla neurodegenerazione. La sovra-attivazione di NF- κ B è stata osservata in neuroni sofferenti di cervelli esposti a traumi e ischemia, così come nei cervelli di pazienti affetti da malattia di Alzheimer o di Parkinson. Studiando il ruolo dei diversi fattori NF- κ B (p65, p50, c-Rel, p52 e RelB) nella modulazione della sopravvivenza neuronale, abbiamo dimostrato che mentre la attivazione della subunità p65 contribuisce al programma di morte cellulare, indotta per esempio da glutammato e β -amiloide, l'attivazione della subunità c-Rel media effetti neuroprotettivi. In questo studio abbiamo esaminato l'effetto della deplezione del fattore c-Rel nella vulnerabilità dei neuroni dopaminergici all'invecchiamento. Esperimenti pilota indicavano che il silenziamento di c-Rel, mediante tecnica di RNA interference, era in grado di ridurre la sopravvivenza di cellule PC12 in coltura e di rendere le stesse più sensibili alla tossicità da MPP+. Abbiamo quindi misurato il numero di cellule dopaminergiche mesencefaliche nei topi c-Rel^{-/-} a 2 e 18 mesi di età. Le cellule dopaminergiche sono state individuate attraverso immunoreattività alla tirosina idrossilasi (TH) nella pars compacta e reticolata della sostanza nera e nella area ventrale tegmentale. I risultati dimostrano che mentre non esistono differenze fra controlli e c-Rel^{-/-} a 2 mesi di età, a 18 mesi i topi c-Rel^{-/-} presentano una significativa riduzione del numero di cellule TH-positive della sostanza nera. Nessuna differenza è stata osservata nel numero di neuroni dopaminergici appartenenti all'area ventrale tegmentale. Questi risultati suggeriscono un possibile ruolo della proteina c-Rel nella regolazione della suscettibilità delle cellule nigrali all'invecchiamento e offrono nuovi spunti per lo studio del coinvolgimento del fattore NF- κ B c-Rel nella patogenesi delle forme sporadiche di malattia di Parkinson.

PROGETTO ATROFIA MULTISISTEMICA: APPROCCIO DIAGNOSTICO MULTIDISCIPLINARE

*D. Monaco^(1,2), A. Thomas^(1,2), L. Bonanni^(1,2), E. Mancino⁽³⁾, F. Anzellotti^(1,2),
A. D'Andreagiovanni^(1,2), F. Ciccocioppo^(1,2), R. Carnoso^(1,2), P. Tocco^(1,2), E. Iorio^{1,2},
M. Onofri^(1,2)*

(1) Dipartimento di Neurologia – Università “G.d’Annunzio” Chieti-Pescara

(2) Centro studi sull’invecchiamento, Ce.S.I. Fondazione Universitaria – Università “G.d’Annunzio” Chieti-Pescara

(3) Dipartimento di Scienze Biomediche – Laboratorio di Psicometria – Università “G.d’Annunzio” Chieti-Pescara

L'atrofia multisistemica, una malattia neurodegenerativa inquadrata nei parkinsonismi atipici, è caratterizzata dalla variabile combinazione di parkinsonismo, segni disautonomici, cerebellari o piramidali associati a disordini non motori della sfera cognitiva, intesi soprattutto come disfunzione frontale, che rappresentano spesso il problema principale nella gestione del paziente.

30 pazienti che afferiscono al nostro Centro per i Disordini del Movimento e delle Demenze, con diagnosi formulata in accordo con i Consensus Criteria della American Autonomic Society e della American Academy of Neurology, verranno osservati ad intervalli regolari per un periodo complessivo di 12 mesi mediante:

Valutazione neurologica specifica (UMSARS)

Monitoraggio con questionari somministrati al paziente (COMPASS, SF-36, SS-3)

Valutazione neurovegetativa

Ecografia transcranica

Imaging anatomico e funzionale (MRI volumetrico, SPECT-Dat scan, fluoro-DOPA PET)

Test psicometrici (MMSE, RAVEN, VISUAL SEARCH, TRAIL MAKING TEST, BADS, GDS)

Studio dell'aprassia ideomotora

Studio dell'apatia

Studio del sonno (con particolare attenzione alla presenza di sonnolenza diurna e disturbo comportamentale della fase REM del sonno)

Specie nelle fasi iniziali tale patologia può passare misconosciuta, la finalità di questo studio è pertanto quella di rendere più accurati l'iter diagnostico e la diagnostica differenziale proprio in fase precoce attraverso l'utilizzo di una batteria che comprenda indagini routinariamente impiegate e nuovi strumenti selezionati sulla base dei più recenti orientamenti sull'assetto psicometrico dei pazienti affetti da atrofia multisistemica, diffusamente ritenuti indenni dal punto di vista cognitivo.

Gli obiettivi saranno:

Verificare l'applicabilità di metodiche messe recentemente in evidenza in letteratura come ausilio di prima istanza nella diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e parkinsonismi atipici e nell'ambito di questi ultimi tra Atrofia Multisistemica e Paralisi Sopranucleare Progressiva

Valutare la presenza e la gravità dei deficit frontali e tipizzarli

Studiare le caratteristiche dell'apatia al fine di discriminarla dai sintomi depressivi

Nuovi protocolli terapeutici

COMORBIDITÀ ORTOPEDICA NELLA MALATTIA DI PARKINSON E NELLO STROKE: STUDIO RETROSPETTIVO IN UNA POPOLAZIONE AFFERENTE AD UNA UNITÀ DI NEURORIABILITAZIONE

C. Tassorelli^{1a,2}, S. Buscone^{1a}, M. Bolla^{1a}, C. Pacchetti^{1b}, M. Bartolo^{1a}, E. Pucci^{1a,2}, P. Costa³, E. Martignoni⁴, G. Sandrini^{1a,2}

¹Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson, IRCCS C. Mondino, Pavia (^{1a}Unità di Riabilitazione Neurologica, ^{1b}Unità Parkinson e Disordini del Movimento)

²Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Pavia

³Clinica Ortopedica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

⁴Unità di Riabilitazione Neurologica e Disturbi del Movimento, IRCCS Fondazione Maurgeri, sede di Veruno, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

In letteratura esistono scarse segnalazioni circa l'incidenza delle problematiche ortopediche nella malattia di Parkinson e nei parkinsonismi (PD). Il presente studio è volto a valutare la prevalenza di comorbidità ortopediche in una popolazione affetta da PD e, per confronto, in un gruppo di soggetti con Stroke, omogenei per età e sesso. Sono state identificate 2 coorti di soggetti afferiti consecutivamente alla nostra Unità nel periodo gennaio 2005-marzo 2008. È stata inoltre effettuata una valutazione di quanti pazienti presentavano sintomatologia algica riferibile alla problematica ortopedica in ingresso e in dimissione. Sono stati valutati 237 soggetti affetti da PD e 156 con Stroke. Nel gruppo dei parkinsoniani, problematiche ortopediche sono state riscontrate nel 61% dei soggetti, in particolare nel 40.3% dei casi si trattava di patologie discali, nel 39.6% di degenerazioni artrosiche, nel 9% di protesi, nel 7.6% di esiti di fratture e nel 3.5% di patologie tendinee. Nell'81.5% di questi soggetti era presente all'ingresso in reparto una sintomatologia dolorosa, che risultava regredita alle dimissioni nel 62%. Nel gruppo di pazienti con Stroke, comorbidità ortopediche erano osservate nel 29.5% dei soggetti ed in particolare: il 28.3% dei soggetti presentava patologie discali, il 41.3% degenerazione artrosiche, il 13% protesi, il 6.5% esiti di fratture e il 10.9% patologie tendinee. Nel 63% dei soggetti con stroke e comorbidità ortopedica era presente una sintomatologia algica, che risultava regredita alla dimissione nell' 82.7% dei casi.

La differente incidenza delle comorbidità ortopediche osservata nei due gruppi è risultata essere statisticamente significativa per una maggior presenza di problematiche ortopediche nei soggetti parkinsoniani. Anche il sintomo dolore risultava significativamente più frequente in questo gruppo di pazienti rispetto a quelli con stroke. Per quanto preliminari, questi dati suggeriscono come la comorbidità ortopedica risulti di frequente riscontro nella PD, rappresentando una causa addizionale di limitazione funzionale e di dolore.

COMPARAZIONE CLINICA E BAROPODOMETRICA DI SOGGETTI AFFETTI DA MALATTIA IDIOPATICA DI PARKINSON E DA PARKINSONISMO

A. Furnari, D.Imbesi, G.Paladina, F.La Fauci-Belponer, A.Marzo, F.Berbiglia, S.Marino, E.Sessa, P.Bramanti.

IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo"

Introduzione: la diagnosi differenziale tra Malattia Idiopatica di Parkinson (PDI) e Parkinsonismo è principalmente di natura clinica¹, pertanto, è spesso difficile, soprattutto negli stadi iniziali, riconoscere e differenziare queste due patologie².

Obiettivi: proposito del nostro lavoro è quello di comparare pazienti affetti da PDI e Parkinsonismo tramite valutazione sia clinica che strumentale in grado di fornire dati quantitativi di facile interpretazione per una differenziazione più dettagliata dei disordini posturali e motori dei pazienti affetti.

Metodi: abbiamo studiato 12 soggetti affetti da PD (età media 75 anni, durata di malattia 4 anni, stadiazione di malattia secondo Hoehn e Yahr 1; UPDRS III 26) e 8 pazienti con Parkinsonismo (età media 65 anni, durata di malattia 3 anni; Hoehn e Yahr 1.5; UPDRS III 33: 1 affetto da Paralisi Soprannucleare Progressiva (PSP), 4 da Atrofia Multisistemica (MSA) e 3 da Parkinsonismo vascolare(PV)). Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a valutazione clinica da parte di un Neurologo e strumentale tramite indagine baropodometrica³ (analisi statico/dinamica/stabilometrica) capace di fornire dati oggettivi relativi alla postura in condizioni statiche, all'equilibrio ed al cammino.

Risultati: Parkinsonismo: Analisi Statica: Superficie plantare (%)(lato maggiormente compromesso/lato meno compromesso): 35/65; Carico plantare (%)(la/ln): 29.5/70.5. Analisi Dinamica: Lunghezza semipasso(cm) (la/ln): 18.5/35; Cadenza (passo/min) (la/ln):27/39; Velocità media (cm/sec) (la/ln): 31.5/46.8; Stabilometria: LLT (mm²) (OA/OC): 1119/1340.). PDI: Analisi Statica: Superficie plantare (%)(la/ln): 55.6/45.4 Carico plantare(%)(la/ln): 55/45. Analisi Dinamica: Lunghezza semipasso (cm) (la/ln): 37.1/40; Cadenza(passo/min) (la/ln):36.6/38.6; Velocità media (cm/sec) (la/ln): 49/51; Stabilometria: LLT (mm²) (OA/OC): 350/476.

Conclusioni: questi risultati mostrano come i pazienti affetti da Parkinsonismo, nei primi anni di malattia presentino un quadro motorio più compromesso rispetto ai pazienti affetti da PDI in termini di asimmetria di carico e di superficie plantare in condizioni statiche (p<0.05), di instabilità posturale ad occhi aperti e chiusi e di maggiore compromissione dei parametri spazio-temporali del cammino(p<0.05).

Bibliografia:

Alvarez MV, Evidente PG, Driver-Duckley ED. Differentiating Parkinson's disease from other parkinsonian disorders. *Semin Neurol*. 2007 Sep;27(4):356-62.

Weiner WJ. A differential diagnosis of Parkinsonism. *Rev Neurol Dis*, 2005;2(3):124-31.

Imamura M, Imamura ST, Salomao O, Pereira CA, De Cavallo AE, Neto RB. Pedobarometric evaluation of the normal adult male foot. *Foot Ankle Int*, 2002;23(9):804-10.

NUOVE PROSPETTIVE RIABILITATIVE NELLA MALATTIA DI PARKINSON: IL TREADMILL TRAINING POTENZIA L'EFFICACIA DEL CUES VISIVO E Uditivo NELLA RIABILITAZIONE DEL FREEZING? CONFRONTO FRA DUE PROTOCOLLI RIABILITATIVI

G. Frazzitta*, D. Uccellini^o, G. Felicetti*, G. Majani*, R. Aquilani*, S. Moroni*, R. Maestri*, G. Bertotti*, P. Abelli*

*U.O. Neuroriabilitazione – Istituto Scientifico di Montescano (PV) – Fondazione Salvatore Maugeri, I.R.C.C.S

^oU.O. semplice Neurologia – Presidio Ospedaliero di Tradate – Az. Ospedaliera Busto Arsizio (VA)

Introduzione: il freezing è un sintomo inabilitante per i pazienti con malattia di Parkinson. Il trattamento farmacologico non sempre risolve tale problema in particolare nei pazienti in cui il freezing si manifesta durante la fase “on”. La riabilitazione può fornire un valido supporto alla terapia farmacologica nel trattamento di tale sintomo

Obiettivo: valutare l'efficacia di un programma riabilitativo che associa il treadmill training all'utilizzo di un cues visivo e uditivo e confrontare i risultati ottenuti con questo programma con un programma tradizionale che utilizza esclusivamente un cues visivo e uditivo.

Metodi: 25 pazienti affetti da malattia di Parkinson in stadio 3 Hoehn-Yahr sono stati assegnati in maniera random a due gruppi: gruppo 1 pazienti sottoposti a trattamento riabilitativo che prevedeva l'associazione del treadmill training all'uso di cues visivo e uditivo, gruppo 2 pazienti sottoposti a trattamento riabilitativo con l'uso di cues visivo e uditivo. I seguenti parametri sono stati utilizzati per la valutazione dell'efficacia: Unified Parkinson Disease Rating Scale Motor Section (UPDRS III), Freezing of Gait Questionnaire (FOGQ), 6 minutes walking test (6MWT), misurazione della velocità del cammino, dell'ampiezza del passo. I pazienti di entrambi i gruppi venivano sottoposti all'inizio ed alla fine del programma a valutazione del passo con Locomotor Training^o (Biodex), senza l'uso di cues.

Risultati: tutti i pazienti presentavano un miglioramento statisticamente significativo dei parametri di valutazione. I pazienti sottoposti a trattamento con treadmill training presentavano un miglioramento più significativo nei seguenti parametri: FOGQ, 6MWT e velocità del passo.

Conclusioni: i nostri risultati sembrerebbero confermare quanto presente in letteratura, ossia che il treadmill training associato ai classici cues visivo ed uditivo, svolge un effetto di potenziamento dei risultati ottenuti con l'uso dei soli cues uditivo e visivo. Il treadmill training andrebbe a potenziare l'efficacia del cues visivo e uditivo sui meccanismi di riapprendimento del movimento.

ESPERIENZA A LUNGO TERMINE CON INFUSIONE DUODENALE CONTINUA DI LEVODOPA / CARBIDOPA: REPORT SU 6 PAZIENTI

S.Leva¹, C.Pianezzola¹, G.Riboldazzi², F.Raudino³, P.Garavaglia³, M.Guidotti³, M.Bono¹⁻².

1: *Università dell'Insubria -VA*

2: *Centro Parkinson, Ospedale di Circolo -VA*

3: *U.O. Neurologia, Ospedale Valduce -*

Introduzione: la fase avanzata della malattia di Parkinson è caratterizzata dalla presenza di fluttuazioni motorie difficilmente controllabili dalla terapia orale. L'infusione duodenale di levodopa/carbidopa (Duodopa) sembrerebbe garantire una stimolazione dopaminergica continua

Obiettivi: valutare efficacia e tollerabilità di Duodopa

Metodo: sono stati raccolti ed analizzati i dati riguardanti 6 pazienti fra i 56 e i 77 anni affetti da Malattia di Parkinson in fase avanzata, con una durata di malattia compresa fra 10 e 19 anni e con un follow up medio di 17,5 mesi. I pazienti sono stati valutati a 3 mesi dall'intervento e alla fine del follow-up.

Risultati: la terapia con duodopa si è dimostrata efficace nel ridurre la durata del periodo off in media del 35,8%; in 4 pazienti tale effetto si è mantenuto fino alla fine del follow up. Si sono ottenuti risultati variabili sul controllo delle discinesie, che in 2 casi sono peggiorate. Non si sono osservati sostanziali modifiche dei punteggi UPDRS III in on; in 4 pazienti è migliorato il punteggio in off.

Una prognosi peggiore sembra essere legata ad uno stadio avanzato di malattia al momento dell'intervento e alla presenza di comorbidità. 2 pazienti hanno sviluppato complicanze locali in sede di PEG. 3 pazienti hanno sviluppato una sindrome da disregolazione dopaminergica.

Conclusioni: in pazienti selezionati affetti da Malattia di Parkinson in fase avanzata la Duodopa sembra essere una scelta terapeutica efficace nel controllare le fluttuazioni motorie.

INFUSIONE DUODENALE DI LEVODOPA NELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE AVANZATA: DATI PRELIMINARI SUL FOLLOW – UP NEUROPSICOLOGICO A 24 MESI

L. Rizzi* , L. Castelli °, M.Zibetti*, L. Lopiano*

° *Dipartimento di Psicologia, Università di Torino, Italia.*

**Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, Italia.*

Introduzione: l'infusione duodenale continua di levodopa (Duodopa) è una metodica che consente di controllare le complicanze motorie e migliorare le attività della vita quotidiana nei pazienti con malattia di Parkinson (MP) in fase avanzata, tuttavia l'impatto sulle funzioni cognitive e comportamentali non è conosciuto.

Obiettivi: valutazione prospettica dell'impatto di Duodopa sulle funzioni cognitivo-comportamentali nei pazienti affetti da malattia di Parkinson (MP) in fase avanzata.

Metodi: 15 (8 maschi e 7 femmine) pazienti consecutivi (età media 70 anni, storia di malattia media 16 anni) sono stati valutati prima e dopo 24 mesi di infusione continua di levodopa mediante gastrostomia endoscopica percutanea (PEG). Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una batteria di test neuropsicologici standardizzati al fine di valutare il ragionamento logico, la memoria, l'attenzione, l'apprendimento, le abilità visuo-spaziali e le funzioni esecutive frontali. Sul versante comportamentale è stata somministrata la Beck Depression Inventory (BDI) per la depressione, PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire) per la qualità di vita, la Scala dell'Apatia e la Symptom Check List-90 (SCL-90) per l'autovalutazione della psicopatologia generale.

Risultati: il trattamento mostra un significativo miglioramento della UPDRS-II (attività della vita quotidiana) e -IV (complicanze motorie) nella condizione on. Nella nostra casistica nessuno dei pazienti ha sospeso l'infusione, tuttavia Un paziente è deceduto per cause non correlate con l'infusione (polmonite ab ingestis) e due pazienti hanno manifestato nella fase iniziale del trattamento episodi di scompenso psicotico regrediti con la stabilizzazione della terapia. Il confronto pre e post trattamento non mostra differenze significative nelle funzioni cognitive; dal punto di vista comportamentale le scale indicano un iniziale innalzamento del tono dell'umore e della qualità di vita, progressivamente ridotto nel tempo.

Conclusioni: i risultati preliminari confermano Duodopa come trattamento efficace nel controllare le complicanze motorie e sembrerebbero indicare la relativa stabilità del quadro cognitivo e un moderato innalzamento del tono dell'umore oscillante nell'arco dei due anni.

A TAVOLA CON JAMES PARKINSON ED ALOIS ALZHEIMER: TANTE CREDENZE FOLKLORISTICHE E POCHE EVIDENZE SCIENTIFICHE

K. S. Paulus, P. Galistu, G.P. Sechi, V. Ricchi, V. Agnetti

Centro dei Disordini del Movimento, Istituto di Clinica Neurologica, Università degli Studi di Sassari

Alla base delle sindromi extrapiramidali e delle demenze si trova un processo neurodegenerativo dovuto ad una alterazione dei sistemi responsabili del metabolismo cellulare e dello smaltimento di radicali liberi. Tale attività cellulare è controllata da complessi meccanismi di regolazione genica che possono essere influenzati da molti fattori ambientali, quali nutrizione, chimici industriali, pesticidi, metalli pesanti e farmaci. Una volta innescato, il processo patologico si perpetua e si diffonde con un sempre maggior coinvolgimento di neuroni e quindi una progressione del quadro clinico. Per il controllo della sintomatologia extrapiramidale diventa essenziale l'approccio terapeutico, sia quello farmacologico sia quello riabilitativo. Il trattamento farmacologico è prevalentemente dopaminergico integrando dopamina nel sistema nigrostriatale presinaptico e/o stimolando direttamente i recettori dopaminergici striatali con sostanze dopaminoagoniste. Nonostante molte ipotesi sul presunto effetto neuroprotettivo di alcune molecole, fino ad oggi non si è potuto dimostrare un reale effetto restaurativo di nessun farmaco anti-parkinsoniano.

Molto è stato scritto sulla dieta e continuamente vengono fornite guide per la corretta condotta alimentare per pazienti affetti da malattie neurodegenerative, che, passando da diete iproteiche fino a massicce dosi di vitamine ed antiossidanti, lasciano spesso perplessi, confondono i pazienti ed i loro familiari, e soprattutto difettano di risultati scientifici basati sull'evidenza che dimostrino un loro effettivo contributo nel prevenire, rallentare, tanto meno migliorare, la malattia.

Presentiamo una breve panoramica sulle attuali conoscenze scientifiche riguardanti gli alimenti con possibili effetti sul sistema nervoso centrale. Sulla base dell'individuazione degli alimenti con ipotetico potere neurotrofico, neuroprotettivo e/o neurorestauratore, discutiamo il reale valore nutrizionale di alcune proposte dietetiche ed integrazioni alimentari. Il sempre maggior consumo di cibi di scarsa qualità, la presenza di conservanti, coloranti, aromi artificiali nei cibi confezionati, ma anche di sostanze tossiche nella materia prima (per es., metalli pesanti in tonno e pesce spada), e la sofisticazione alimentare mettono a dura prova l'organismo sano. Tanto più preoccupa l'alimentazione moderna in persone affette da malattie neurodegenerative verosimilmente provocate da accumulo di radicali liberi e sostanze tossiche, che potrebbero causare direttamente la malattia oppure aggravare o slentizzare una patologia predisposta geneticamente.

EFFETTI DEGLI INIBITORI DELLE COMT (ENTACAPONE) SULL'ATTIVAZIONE DELLE AREE MOTORIE CORTICALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE COMPLICATA: STUDIO F-MRI

N. Tambasco, O. Presciutti, P. Floridi, L. Pierguidi, A. Marchio, C. Menichetti, A. Castrìoto, V. Rossi, G. Mattucci, L. Parnetti, P. Calabresi, A. Rossi

Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliera - Università di Perugia

Background: la carenza di dopamina nella malattia di Parkinson (MP) determina una riduzione dell'output eccitatorio al lobo frontale. La *f*-MRI ha dimostrato un'iperattivazione della corteccia motoria correlata alla MP e questa sarebbe in rapporto con un'attività deficitaria dei gangli basali. L'entacapone gioca un ruolo importante nella terapia della MP quando le formulazioni disponibili di l-Dopa sono associate al deterioramento di fine-dose.

Obiettivo: valutare mediante *f*-MRI gli effetti sull'attivazione delle aree motorie cerebrali nei pazienti affetti da MP in fase complicata in seguito all'aggiunta di Entacapone alla Levodopa.

Metodi: sono stati inclusi nello studio 11 pazienti con malattia di Parkinson in fase complicata. Criteri d'inclusione: durata di malattia > 5 anni, fenomeni di wearing-off, terapia con l-Dopa. Inoltre è in atto il reclutamento dei soggetti di controllo.

fMRI: Magnete 1.5 T, sequenze epibold (TR/TE 3s/40ms). Correlazione anatomica alla mappa di attivazioni fornita da una sequenza SE (TR/TE 500/20). Le immagini funzionali sono state acquisite da 21 strati contigui, evidenziando l'area motoria primaria (M1), le aree motorie secondarie [premotoria (PML) e supplementare (SM)], i gangli della base, il talamo, il mesencefalo, il ponte e il cervelletto.

Compito motorio: sequenziale, autoritmato, di opposizione in 7 blocchi di acquisizione di 30 secondi ciascuno, intervallati dal riposo.

Analisi: l'elaborazione dei dati e l'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPM2.

Risultati:

In condizioni basali è stata evidenziata un'attivazione della M1, della PML contralateralmente al movimento e un'attivazione della SM. Dopo l'introduzione di Entacapone, si è osservata un'attivazione della M1 controlaterale al movimento e della SM, ma non della PML e, inoltre, l'estensione della M1 risultava ridotta.

Conclusioni: si è assistito ad una modificazione del pattern di attivazione funzionale delle aree motorie in seguito all'aggiunta di un inibitore COMT. Nella MP una maggior efficienza della terapia dopaminergica condurrebbe ad una riduzione dell'iperattivazione della M1 e della PML.

DISTURBI DEL SONNO NON - REM NELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY: STUDIO VIDEO – POLISONNOGRAFICO IN TRE PAZIENTI

C. Pacchetti¹, M. Ossola¹, R. Zangaglia¹, M. Glorioso¹, R. Manni², M. Terzaghi², S. Cristina¹, E. Sinforiani³, C. Pasotti³, G. Nappi⁴

CRIMP - Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson, IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia: ¹Unità Operativa Malattia di Parkinson e Disordini del Movimento, ²Centro Medicina del Sonno, ³Laboratorio di Neuropsicologia; ⁴Cattedra di Neurologia, Università La Sapienza, Roma

Introduzione: i criteri diagnostici della Demenza a Corpi di Lewy (DLB), recentemente revisionati, (McKeith e coll., Third Report of the DLB Consortium, 2005), riconoscono tra le "suggestive features" anche il disturbo comportamentale in sonno REM (RBD). Ad oggi, sono descritti solo alcuni casi di comportamenti bizzarri in sonno diversi dall'RBD nell'ambito delle sinucleinopatie (Zarranz e coll, Mov Disord, 2005). Arnulf e coll. hanno registrato un disturbo comportamentale complesso non stereotipato in stadio 1-2 NREM in una paziente con demenza e sindrome frontale, ipotizzando un nuovo tipo di parasonnia NREM (Mov Disord, 2005).

Obiettivi: descrivere l'architettura e i disturbi comportamentali del sonno di pazienti con DLB.

Pazienti e metodi : tre pazienti con diagnosi di DLB e anamnesi di disturbi del sonno, sono stati sottoposti a video-polisonnografia (PSG).

Risultati: Paziente A (maschio, 72 anni): DLB "probabile". Video-PSG: RBD tipico ed eventi parossistici in sonno NREM, simili a Movimenti Ritmici in Sonno (RMD) tipo *legbanging* con tremore a riposo. Paziente B (femmina, 78 anni): DLB "possibile". In anamnesi comportamenti in sonno complessi e bizzarri. Video-PSG: durante sonno NREM comportamenti simili a RMD tipo *bodyrocking*; assente il sonno REM, con parziale recupero dopo l'introduzione di anticolinesterasici. Paziente C (maschio, 80 anni): DLB "possibile". Parkinsonismo assente ma SPECT positiva. In anamnesi risvegli confusionali, RBD e movimenti periodici degli arti (PMLs), tutti registrati alla video-PSG.

Conclusioni : in tre pazienti con diagnosi clinica di DLB, abbiamo documentato la presenza di disturbi comportamentali sia in sonno REM che NREM, fra cui parasonnie tipo RMD, raramente descritte negli adulti; in un caso parziale riorganizzazione della struttura del sonno dopo l'introduzione di anticolinesterasici. La parasonnia più comune nelle ?-sinucleinopatie è l'RBD. Tuttavia, i disturbi del sonno nella DLB potrebbero essere più eterogenei di quanto noto. Studi video-PSG possono contribuire ad una loro miglior caratterizzazione ed essere utili nella diagnosi differenziale.

CORRELATI NEUROFISIOLOGICI DEL DOLORE MUSCOLARE NELLA MALATTIA DI PARKINSON: UNO STUDIO CON I POTENZIALI EVOCATI NOCICETTIVI DA STIMOLO LASER CO₂

Michele Tinazzi^{1,2}, Sarah Simonetto¹, Michela Manfredi², Antonio Fiaschi¹, Giuseppe Moretto², Massimiliano Valeriani³, Gianni Defazio⁴, Serena Recchia¹

1 Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Università di Verona, Italy;

2 Unità Operativa Neurologia Ospedale Civile Borgo Trento, Verona, Italy;

3 Divisione di Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma;

4 Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Bari.

Introduzione: i pazienti affetti da Malattia di Parkinson possono lamentare sintomi dolorosi in parti del corpo affette (dolore distonico) o non affette (dolore non-distonico: muscolare o neuropatico) da distonia. In uno studio recente, utilizzando la tecnica di registrazione dei potenziali evocati da stimolo nocicettivo (LEPs CO₂), abbiamo dimostrato in pazienti con emiparkinson senza dolore, che l'ampiezza del complesso N2/P2 (registrato al vertice) che origina dalla corteccia cingolata, risultava significativamente ridotta rispetto ai soggetti normali.

Obiettivi: lo scopo di questo studio è stato quello di valutare i LEPs nei pazienti affetti da MP con dolore muscolare all'arto superiore e comparare i risultati con quelli ottenuti in pazienti affetti da MP senza dolore e nei soggetti normali.

Pazienti e Metodi: abbiamo registrato i LEPs ottenuti in fase off stimolando a livello della parte laterale del braccio in 12 pazienti affetti da emiparkinson senza dolore e in 10 pazienti affetti da emiparkinson con dolore muscolare ad un arto superiore. I risultati sono stati comparati con quelli ottenuti nei soggetti normali.

Risultati: l'ampiezza del complesso N2/P2 è risultata significativamente ridotta nei pazienti con e senza dolore (indipendentemente dal lato clinicamente affetto) rispetto ai controlli sani. La comparazione tra i 2 gruppi di pazienti evidenziava che l'ampiezza dell'N2/P2 stimolando l'arto superiore con dolore muscolare era significativamente ridotta rispetto a quella ottenuta stimolando l'arto contro laterale non doloroso e l'ampiezza dei LEPs ottenuta nei pazienti senza dolore.

Conclusioni: i risultati di questo studio suggeriscono una alterata elaborazione degli inputs nocicettivi nella Malattia di Parkinson che appare indipendente dalla espressione clinica dei segni motori parkinsoniani e che risulta essere maggiore in presenza di dolore muscolare.

ATTIVITÀ FASICHE MOTORIE SONNO RELATE (PLMS E ALMA) E PARAMETRI DI MALATTIA NELLA MALATTIA DI PARKINSON IDIOPATICA

R. Zangaglia¹, A. Repetto², M. Terzaghi², S. Cristina¹, M. Ossola¹, R. Manzi², C. Pacchetti¹

CRIMP - Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson, IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia:

¹Unità Operativa Malattia di Parkinson e Disordini del Movimento,

²Unità Operativa Medicina del Sonno

Introduzione: nella Malattia di Parkinson (MP) occorrono frequentemente attività motorie fasiche periodiche/ritmiche in sonno quali Periodic Legs Movements (PLMs, associati o meno a Restless Legs Sindrome - RLS) e Alternating Leg Muscle Activation (ALMA). Tali eventi, espressione di discontrollo motorio in sonno verosimilmente ascrivibile al deficit dopaminergico, concorrono nel determinare alterazioni della struttura e qualità del sonno.

Obiettivi: valutazione videopolisonnografica notturna di PMLs e ALMA (associati o meno a RLS) in soggetti con MP idiopatica e correlazione con i parametri clinici di malattia.

Pazienti e metodi: Sono stati valutati 78 pazienti (52 maschi; età 66,4 anni range 35-82; età esordio malattia 58,7±9,5 anni; durata malattia 7,8±5,8 anni; 76 in trattamento (30 con L-Dopa, 40 con L-Dopa+dopaminoagonisti, 6 con dopaminoagonisti).

Risultati: 30/78 pazienti (39%) mostrano pattern motori fasici sonno-relati: 22 pazienti PLMs in sonno NREM (in 1 caso con RLS associata), 5 dei quali con persistenza in sonno REM; 8 pazienti ALMA in sonno NREM, in associazione a PLMs in 7 casi, 5 dei quali con persistenza in sonno REM. Il gruppo di MP con PMLs/ALMA non si differenzia in modo significativo dal gruppo MP senza tali pattern motori rispetto a età, sesso, durata di malattia, presenza di trattamento con antidepressivi, antipsicotici atipici, tipo di trattamento dopaminergico (L-Dopa versus dopaminoagonisti) e presenza di Rem Behavior Disorder (RBD); mentre il gruppo MP con PLMs/ALMA ha tendenzialmente un esordio di malattia più tardivo (61±8,6 versus 57±9,9 anni).

L'RBD è presente nel 60% dei pazienti con PLMs/ALMA persistenti in sonno REM e nel 50% in quelli con PLMs/ALMA presenti esclusivamente in sonno NREM.

Conclusioni: la presenza di patterns motori fasici è di frequente riscontro nella MP idiopatica, indipendentemente dalle variabili cliniche correlate alla sintomatologia motoria e al trattamento dopaminergico. I dati verranno ampliati con l'analisi relativa a risvegli/arousal, sonnolenza diurna e sintomatologia non-motoria.

STUDIO DI STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA DELLA VIA MOTORIA CORTICOSPINALE IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON AD ESORDIO PRECOCE (EOPD)

A. De Rosa, A. Perretti, L. Marcantonio, V. Iodice, A. Estraneo, F. Manganelli, A. Filia, L. Santoro, G. De Michele

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Napoli Federico II e *Salvatore Maugeri Foundation, IRCSS; Telesse Terme, Benevento, Italy

Introduzione: in uno studio precedente abbiamo riportato un prolungamento del tempo di conduzione centrale (TCMC) in 4 pazienti con Malattia di Parkinson ad esordio precoce (EOPD) determinata da mutazioni del gene *parkin*.

Obiettivo: riportiamo uno studio di Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) in 15 pazienti con (EOPD) non causata da *parkin* per stabilire se c'è un aumento del TCMC.

Pazienti e Metodi: sono stati reclutati 15 pazienti consecutivi affetti da MP (4F ed 11 M). Tutti avevano avuto un esordio precoce di malattia (<50 anni) e nessuno riportava casi familiari di MP (tabella 1). All'epoca dello studio l'età media \pm DS era 48 ± 6.3 anni (range 37-57) e l'età media all'esordio \pm DS era 41 ± 6.4 (range 25-49). Mutazioni del gene *parkin* furono escluse in tutti i pazienti, la mutazione G2019S del gene *LRRK2* esclusa in 12 e quelle di *PINK1* in 5. I potenziali evocati motori (MEP) furono elicitati nei muscoli abduttore dell'alluce destro e sinistro. Nei pazienti e nei 18 soggetti di controllo sono stati misurati i seguenti parametri: soglia e latenza del MEP, onde M ed F; soglia e durata del periodo silente centrale e tempo di conduzione motoria centrale (TCMC).

Risultati: nei pazienti non abbiamo riscontrato nessuna differenza dei dati elettrofisiologici tra lato affetto e lato meno affetto, né differenze della soglia motoria del MEP, del TCMC, e della durata del periodo silente tra pazienti e controlli (tabella 2). Sei pazienti mostravano un aumento della soglia motoria (40%), due un lieve prolungamento del TCMC (13,3%), cinque un aumento della soglia del periodo silente (33,3%).

Conclusioni: non abbiamo riscontrato differenze significative tra pazienti e controlli, suggerendo che non vi sia una chiara disfunzione nella via motoria centrale nei pazienti con EOPD non determinato da mutazioni di *parkin* come dimostrato nei pazienti con MP idiopatico ad esordio tardivo.

LA P300 NELLA DIAGNOSI PRECOCE DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

C. Paci, R. Gobato, T. Carboni, S. Sanguigni, L. Sessa, St. Sobrini, A. Brandimarti, V. Urbano, C. Cacaci, L. Curatola

U.O. di Neurologia, Ospedale Civile "Madonna del Soccorso", San Benedetto del Tronto (AP)

Introduzione: La Malattia di Alzheimer rappresenta una delle più frequenti forme di demenza che colpisce gli anziani. La Mild Cognitive Impairment (MCI) è di notevole aiuto come fattore predittivo ma non tutte le MCI sviluppano la malattia di Alzheimer (circa 12%-15% all'anno). La P300 rappresenta un potenziale evento-correlato che si evoca a 300 m/sec quando il soggetto non presenta patologie cognitive mentre aumenta di latenza nei soggetti che sono affetti da demenza.

Obiettivi: la P300 può avere un valore predittivo per la diagnosi precoce della malattia di Alzheimer?

Materiali e metodi: abbiamo preso in esame (in maniera random) 40 soggetti con MCI età media 60 ± 10 anni, 20 uomini e 20 donne che giungevano nel nostro ambulatorio per sospetta malattia di Alzheimer. Scopo del nostro studio è stato quello di individuare precocemente, utilizzando la P300 (acustica), le forme iniziali di demenza di Alzheimer che alla testistica neuropsicologica si inquadravano come forme di MCI. Nelle MCI venivano ripetute, dopo 12 mesi, la P300 e la testistica neuropsicologica.

Risultati: alla baseline la P300 presentava una latenza media di 330 ± 20 m/sec (fig. 1) e il MMSE aveva un valore medio di 26 ± 2 . Dopo 12 mesi 8 pazienti svilupparono una malattia di Alzheimer. Il punteggio MMSE risultava uguale a 24 ± 3 e la latenza della P300 (fig. 2) aveva un valore medio di 370 ± 20 m/sec (significativi rispetto alla baseline) mentre gli altri 32 pazienti, che continuavano a presentare una MCI, avevano un MMSE medio di $25 \pm 1,5$ e una latenza media della P300 (fig. 3) di 340 ± 25 m/sec (non significativi rispetto alla baseline). Uno studio retrospettivo ha identificato la latenza media del MMSE e della P300 alla baseline degli 8 pazienti che dopo 12 mesi avevano sviluppato la malattia di Alzheimer: valori rispettivamente di $25 \pm 0,9$ e 340 ± 10 m/sec (fig 4 e tabella 1).

Conclusioni: i nostri dati confermano che ogni anno circa il 12-15% dei soggetti con Mild Cognitive Impairment sviluppano la malattia di Alzheimer. Inoltre l'utilizzo della P300 permette una precoce identificazione, fin dalla baseline, dei soggetti che svilupperanno con una maggiore probabilità la malattia di Alzheimer.

NATURA ED ENTITÀ DEI DISTURBI DEL SONNO IN UNA SERIE DI PAZIENTI CON MALATTIA DA PARKINA

C. dell'Aquila¹, F. Del Sorbo², A. Elia², A. Pincherle², C. Villani², A. Albanese²

1. Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche Università degli Studi di Bari

2. Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" Milano

Introduzione: la Malattia da Parkina rappresenta la causa più frequente di parkinsonismo monogenico ad esordio giovanile. In letteratura vi sono pochi dati sulla presenza di sintomi non motori e disturbi del sonno in tale patologia.

Obiettivi: valutare la presenza di disturbi del sonno in un gruppo di pazienti affetti da Malattia da Parkina.

Materiali e metodi: 8 pazienti affetti da Malattia da Parkina sono stati reclutati. La presenza di disturbi del sonno è stata verificata tramite questionario semistrutturato, Epworth Sleepiness Scale (ESS) e Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS); 6 dei 7 pazienti con riferiti disturbi del sonno sono stati sottoposti a Video Polisomnografia Notturna (VPSG).

Risultati: degli 8 pazienti arruolati (F/M=6/2, età media = 46 anni, durata media di malattia =10.3 anni, stadio di Hoehn-Yahr medio = 2, UPDRSIII medio = 23.4) l'87.5% riferiva presenza di disturbi del sonno: i più frequenti erano nicturia (85.7%), insonnia (71.4%) e russamento (57%). Due pazienti presentavano sindrome delle gambe senza riposo; nessuno dei pazienti presentava Sonnolenza Diurna Eccessiva (EDS) né Disturbi del Comportamento in Sonno REM. Lo score medio del PDSS era di 122, con punteggi più bassi per gli items relativi a qualità globale del sonno, insonnia intermedia e nicturia. Lo score medio della ESS era di 5.4. La VPSG ha mostrato la presenza di sindrome ostruttiva con apnee morfeiche di lieve entità in 3 pazienti; la presenza di movimenti periodici degli arti inferiori è stata riscontrata nei due pazienti con diagnosi clinica di RLS ed in un paziente che non riferiva sintomi suggestivi per RLS.

Conclusioni: i disturbi del sonno sono frequenti nei pazienti affetti da Malattia da Parkina; sono necessari ulteriori studi su casistiche più ampie e con gruppi di controllo per evidenziare eventuali disturbi del sonno caratteristici della patologia e per la comprensione dei meccanismi patogenetici sottostanti.

DEFICIT DELL'INIBIZIONE AFFERENTE A BREVE LATENZA NELLE DISCINESIE LEVODOPA INDOTTE

F. Morgante, G. Liotta, M. Russo, C. Terranova, A. Epifanio, L. Morgante, R. Chen, P. Girlanda, A. Quartarone

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed Anestesiologiche, Università di Messina

Introduzione: abbiamo recentemente dimostrato che il trattamento dopaminergico è associato ad un deficit di plasticità nella corteccia motoria nei pazienti con Malattia di Parkinson (MP) e discinesie levodopa-indotte (LID).

Obiettivi: l'ipotesi del nostro studio è che il deficit di plasticità nei pazienti con LID possa essere secondario ad un'alterazione dell'inibizione afferente a breve latenza (SAI) indotta dalla terapia dopaminergica.

Metodi: abbiamo studiato con la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) 14 pazienti affetti da MP (7 discinetici e 7 non discinetici, comparabili per severità, stadio e durata di malattia e per dose quotidiana di terapia dopaminergica) e 10 soggetti sani di controllo. La TMS è stata effettuata sulla corteccia motoria primaria (M1) e i MEP sono stati registrati controlateralmente dall'arto più affetto dei pazienti e dall'arto dominante dei controlli. Abbiamo valutato la SAI agli intervalli interstimolo di 20 e 25 ms. Abbiamo inoltre studiato la plasticità sinaptica di tipo LTD tramite il protocollo di stimolazione associativa inibitorio. I pazienti sono stati valutati Off Med ed 1 ora dopo la somministrazione in Levodopa equivalenti della loro dose mattutina (On Med) in sessioni sperimentali separate.

Risultati: non vi erano differenze significative nell'entità della SAI fra pazienti con MP Off Med (sia discinetici che non discinetici) e controlli. L'inibizione afferente a breve latenza era ancora presente, pur se di entità ridotta, nei non discinetici dopo la somministrazione di Levodopa mentre nei pazienti discinetici vi era una mancata inibizione ($p < 0.03$, interazione gruppo x terapia all'ANOVA a misure ripetute). La terapia dopaminergica si associava altresì ad un deficit di plasticità tipo LTD nei pazienti con LID.

Conclusioni: i pazienti parkinsoniani discinetici presentano un deficit della SAI e della plasticità della corteccia motoria. È possibile che il deficit di SAI possa sostenere la mancanza di plasticità sensori-motoria essendo pertanto correlata allo sviluppo delle LID.

STUDIO DELLA PLASTICITÀ CORTICALE DELL'AREA MOTORIA PRIMARIA E DELL'AREA PREMOTORIA IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

A. Suppa, M. Bologna, D. Belvisi, L. Marsili, C. Lorenzano, G. Fabbrini, A. Berardelli

Dipartimento di Scienze Neurologiche ed Istituto Neuromed, Sapienza Università di Roma

La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) dell'area motoria primaria ad intensità soprasoglia e frequenza di 5 Hz induce nei soggetti sani un progressivo aumento di ampiezza dei potenziali evocati motori (MEP) nel corso della stimolazione. Tale fenomeno denominato "facilitazione del MEP" è correlato a fenomeni di plasticità corticale a breve termine. Nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson la rTMS non è in grado di evocare la facilitazione del MEP in fase off di malattia ed solo parzialmente in fase on.

L' rTMS può indurre modificazioni dell'eccitabilità non solo dell'area corticale direttamente stimolata ma anche di aree corticali distanti funzionalmente connesse. Ad esempio la rTMS facilitatoria (5Hz) o inibitoria (1Hz) dell'area premotoria può modificare l'eccitabilità dell'area motoria primaria ipsilaterale testata con le tecniche del singolo e doppio stimolo TMS.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto di un condizionamento con rTMS dell'area premotoria sulla plasticità a breve termine dell'area motoria primaria testata con la "facilitazione del MEP" in pazienti affetti da Malattia di Parkinson in fase off ed on.

Materiali e Metodi: i soggetti arruolati nello studio sono stati 15 volontari sani e 15 pazienti affetti da Malattia di Parkinson, di età compresa tra i 50 ed i 70 anni. La TMS è stata erogata con un paradigma condizionante-test con la stimolazione test erogata sull'area motoria primaria e la stimolazione condizionante sull'area premotoria ipsilaterale. La stimolazione test è stata erogata con 20 treni di rTMS, costituito ognuno da 10 impulsi ad intensità 120% della soglia motoria a riposo (RMT) e a frequenza di 5 Hz. La stimolazione condizionante consisteva di un unico treno di rTMS costituito da 1500 impulsi ad intensità 90% della soglia motoria in contrazione (AMT), e frequenza di 5 Hz. I pazienti affetti da Malattia di Parkinson sono stati studiati in stadio on/off di malattia.

Risultati: l'analisi statistica (ANOVA per misure ripetute) ha mostrato che nei soggetti sani la rTMS dell'area premotoria a 5 Hz non modifica in modo significativo il grado di facilitazione dei MEP evocati da una rTMS dell'area motoria primaria. Nei pazienti affetti dalla Malattia di Parkinson la rTMS a 5 Hz significativamente aumenta il grado di facilitazione dei MEP in fase on ma non in fase off di malattia.

Conclusioni: nei pazienti con malattia di Parkinson in fase off la rTMS dell'area premotoria non è in grado di modulare i fenomeni di plasticità corticale a breve termine che sottendono nell'area motoria primaria la facilitazione del MEP. La dimostrazione che tale fenomeno è presente unicamente nei pazienti con malattia di Parkinson in fase on suggerisce che la plasticità delle aree corticali motorie è modulata dalla dopamina.

L'ANALISI DEL QT NELLA MALATTIA DI PARKINSON

A. Monge, M. Paradiso, P. Calisse, F. Viselli

Ospedale San Giovanni Battista, ACISMOM, Roma

Introduzione: la malattia di Parkinson può essere associata ad un danno anatomico della componente ortosimpatica del sistema nervoso vegetativo, con degenerazione generalizzata e perdita cellulare nei gangli simpatici. La QT dispersione (QTD), ovvero la differenza di durata dell'intervallo QT tra le dodici derivazioni di un ECG standard, viene considerata una misura della disomogeneità della ripolarizzazione ventricolare e può essere correlata sia a modificazioni strutturali miocardiche che a una disfunzione del sistema nervoso autonomo.

Obiettivi: esaminare la durata del QT e la QTD in pazienti affetti da Malattia di Parkinson, distinti in forma lieve-moderata e grave, con anamnesi negativa per malattie cardiovascolari.

Metodi: abbiamo studiato 16 pazienti (10 maschi e 6 femmine) di età compresa tra 52 e 75 anni (media 64.1±7.8), suddivisi in due gruppi di 8 pazienti ciascuno, in relazione alla gravità di malattia valutata clinicamente con la scala di Hoehn & Yar: forma lieve, grado 1-2 (HY 1-2) e forma grave, grado 4 (HY 4). Tutti i pazienti sono stati selezionati in base all'assenza di elementi anamnestici e di segni clinici di cardiopatia e di ipertensione arteriosa nonché di alterazioni all'ECG standard. Come gruppo di controllo sono stati esaminati 8 soggetti sani (4 femmine e 4 maschi) di età compresa tra 48 e 69 anni (media 59.6±8.3). Veniva eseguito un tracciato elettrocardiografico (MAC1200, GE Marquette, USA) con registrazione simultanea delle 12 derivazioni, alla velocità di scorrimento di 25 mm/s, per l'analisi del QT e della QT dispersione (QTD). La misurazione del QT veniva eseguita manualmente, su ogni derivazione, dall'inizio del QRS al ritorno dell'onda T sulla linea isoelettrica, da due osservatori che operavano indipendentemente e in cieco. Veniva inoltre impiegata la formula di Bazett per il calcolo del QT e della QTD corretti per la frequenza cardiaca (QTc) e (QTDc).

	Controlli	Pazienti	Pazienti (HY 1-2)	Pazienti (HY 4)
QT (ms)	415.2±22.7	424.7±24.4	421.2±27.5	428.1±22.3
QTc (ms)	418.6±16.6	446.1±23.1 ^o	443.7±18.5*	448.4±28.1**
QTD (ms)	30.2±9.6	40.0±9.5**	33.1±5.9	46.9±7.0***
QTDc (ms)	30.6±9.0	41.9±10.2**	34.6±4.7	49.1±9.0***

*p = 0.01; **p = 0.02; ***p = 0.001, ^op = 0.007, vs controlli

Risultati: in tutti i pazienti è stata rilevata una maggiore durata di tutti gli indici esaminati rispetto ai controlli, con una durata del QTc significativamente maggiore in entrambi i gruppi. Inoltre, nei pazienti HY 4 si osservava anche una significativa maggiore durata sia della QTD che della QTDC.

Conclusioni: l'analisi della ripolarizzazione ventricolare nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson ha evidenziato una alterazione più evidente nelle forme avanzate, probabilmente in relazione ad un maggiore disfunzione autonoma. La presenza di un aumento della durata del QTc anche nei pazienti con forma lieve-moderata di malattia suggerisce un precoce coinvolgimento del sistema nervoso autonomo, anche in assenza di manifestazioni cliniche di disautonomia.

CAREGIVER E MALATTIA DI PARKINSON

M.G. Saginario, A. Saginario*, M. Saginario

*Sportello Parkinson, Parma, * Dipartimento di Salute Mentale di Piacenza*

Introduzione: pur essendo presenti in letteratura ricerche estensive riguardo ai caregiver di pazienti affetti da malattie croniche, scarse risultano a tutt'oggi specialmente in Italia lo studio delle relazioni tra caregiver e soggetto affetto da Malattia di Parkinson (MP). Ciò spiega il nostro interesse a svolgere una ricerca che possa approfondire tale relazione.

Obiettivi: valutare il livello di distress dei caregiver di malati di Parkinson in modo qualitativo e quantitativo.

Metodi: nel campione preso in esame formato da familiari, in particolare coniugi e figli, le variabili discriminanti scelte sono state età, sesso, professione e ruolo nel contesto familiare. Il gruppo di malati selezionati era in cura presso lo Sportello Parkinson, ambulatorio multidisciplinare e specializzato nella cura dei malati di MP e dei loro familiari. A compimento della ricerca, abbiamo proceduto ad una quantificazione del livello di distress degli stessi, somministrando come strumento di valutazione del carico assistenziale il questionario Stress Relative Scale di Greene (1982) che è stato compilato dal caregiver principale. La positività a questo strumento veloce, ma efficace per riconoscere i caregiver e le famiglie ad alto rischio indica l'esigenza di una valutazione più approfondita e di un intervento psicoeducativo di sostegno allo scopo di prevenire temibile burn-out e prematura istituzionalizzazione.

Risultati: Da un'analisi qualitativa dei risultati ottenuti, possiamo osservare che dal punto di vista dei caregiver, la cura del familiare veniva vissuta come un processo lungo, stressogeno in cui gli stessi sentivano di esaurire le loro risorse non solo fisiche ed economiche, ma anche cognitive ed emotive. La qualità di vita dei caregiver è risultata fortemente compromessa, dato che la malattia per le sue implicazioni e difficoltà non solo motorie, è intrusiva nella vita degli stessi. Nel processo di cura inoltre i caregiver, sentivano incombente la minaccia di perdere quegli spazi di vita personali, necessari al mantenimento di un adeguato equilibrio affettivo. I risultati convergono per una corrispondenza biunivoca tra livello di distress assistenziale e gravità della malattia del paziente, che in tutta la casistica esaminata è risultato elevato.

Conclusioni: le implicazioni della ricerca sono rilevanti sia dal punto di vista clinico che dell'organizzazione dei servizi socio-sanitari. I clinici ed i servizi socio-sanitari devono porre stretta attenzione alla salute psichica dei caregiver, Il percorso di cura degli stessi avviene attraverso un processo di cura multidisciplinare che colle-

ga lo psicologo e lo psichiatra, nel contesto di adeguate strutture, quali lo Sportello Parkinson. Gli obiettivi da porsi sono il superamento di quei sentimenti di onnipotenza e frustrazione che conseguono ad un impegno così prolungato e faticoso ed alla dolorosa certezza della non guarigione del soggetto malato.

LEVODOPA IN INFUSIONE DUODENALE PER IL TRATTAMENTO DELLA FASE AVANZATA DELLA MALATTIA DI PARKINSON: FOLLOW UP A 3 ANNI

F. Mancini¹, M. Canesi², R. Zangaglia³, M. Zibetti⁴, I. U. Isaias², L. Manfredi¹, C. Pacchetti³, L. Lopiano⁴, G. Pezzoli², G. Nappi³, A. Antonini²

1. Servizio di Neurologia, Clinica San Pio X, Milano
2. Centro Parkinson, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano
3. Centro Parkinson, Istituto Neurologico IRCCS «C. Mondino », Pavia
4. Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, Torino

Introduzione: le fluttuazioni motorie sono causa di disabilità motoria per i pazienti con Malattia di Parkinson (PD) in fase complicata e non sempre vengono adeguatamente controllate dalla terapia orale. Una formulazione gel di levodopa (LD) permette l'infusione direttamente in duodeno, tramite una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG).

Obiettivi: valutare l'efficacia della LD, somministrata in continuo per via duodenale, sulle fluttuazioni motorie e qualità di vita nel PD in fase avanzata, con follow up di 3 anni.

Metodi: quarantuno pazienti con PD (H&Y ≥ 3 in fase OFF) con severe fluttuazioni motorie e discinesie sono stati valutati prima di iniziare il trattamento infusionale e dopo 12, 24 e 36 mesi con UPDRS parte II, III e PDQ -39. Sono stati monitorati, inoltre, il dosaggio complessivo giornaliero della terapia dopaminergica e l'insorgenza di effetti collaterali o complicanze.

Risultati: tutti i pazienti, tranne 10, hanno completato lo studio. Alla valutazione a 3 anni, la frequenza e la durata delle complicanze motorie è significativamente migliorata (OFF $p < 0.01$ e discinesie disabilitanti $p < 0.02$). Il dosaggio medio di LD duodenale non è risultato significativamente differente rispetto al dosaggio complessivo della terapia dopaminergica, calcolato alla valutazione basale in LD equivalenti. È stato riscontrato un miglioramento significativo UPDRS- II e di alcuni aree del questionario PDQ-39 (mobilità, attività della vita quotidiana, stigma; $p < 0.05$). I motivi di drop-out sono stati: mancato controllo delle complicanze motorie (3) o comorbidità/complicanze (7).

Conclusioni: la LD somministrata in duodeno per infusione continua migliora significativamente la funzione motoria e la disabilità funzionale relativa alla presenza di discinesie nei pazienti con PD in fase avanzata, con conseguente effetto sulle scale di valutazione della qualità di vita.

FREQUENZA E CARATTERISTICHE CLINICO – SEMEIOLOGICHE DEL DELIRIO DI GELOSIA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

E. Costantino, A. Cannas, P. Solla, G.L. Floris, B. Depau, R. Aste, E. Solla, S. Uselli, M.G. Marrosu

Clinica Neurologica, Università di Cagliari

Background: la gelosia delirante (DG) è un raro disordine psichiatrico descritto sia nell'ambito delle psicosi organiche, che funzionali. Tra le psicosi organiche, si osserva più frequentemente tra gli alcolisti cronici e in soggetti con demenza. Essa viene descritta come importante causa di violenza rivolta sia contro se stessi, che contro altri, con esito talvolta drammatico, rispettivamente, in suicidio ed omicidio. Riteniamo che, in relazione agli importanti risvolti medico legali che questo tipo di delirio paranoideo può trascinare con se, tale disturbo sia poco studiato e, in parte, sottovalutato nella malattia di Parkinson. (MP).

Soggetti e Metodo. 502 pazienti con MP Idiopatica sono stati consecutivamente esaminati in uno studio prospettico. 270 pazienti (53,8%) sono stati valutati con osservazione diretta, e 232 (46,2%) attraverso intervista telefonica, con colloquio sia con il paziente che col partner. L'età media dei pazienti è di 6510 anni (range 41-87). Ogni singolo paziente è stato esaminato per età, sesso, età all'esordio della MP. Tutti i pazienti sono stati studiati all'esordio del DG per durata di malattia, tipo e dosaggio di farmaci dopaminergici, disabilità motoria secondo Hoehn/Yahr e UPDRS motor score, stato cognitivo con la Global Deterioration Scale e MMSE, e neuroimaging. Per ciascun paziente è stata fatta un'accurata anamnesi psichiatrica personale e familiare, ed è stato esaminato il rapporto tra l'insorgenza del DG e la terapia dopaminergica.

Risultati. Sono stati individuati quindici pazienti con DG (3%): quattordici maschi (2,8%) e una donna (0,2%). Cinque pazienti, di età medio-giovanile (<65 aa), avevano pochi anni di malattia, assumevano da pochi anni bassi dosaggi di farmaci dopaminergici, avevano modesta disabilità motoria (H/Y= I-II) ed assenza totale di disturbi cognitivi. Sei pazienti di età senile (>75 aa), avevano molti anni di malattia e di terapia dopaminergica, grave disabilità motoria (H/Y=IV-V) e demenza. Infine, un terzo gruppo di quattro pazienti era situato a cavallo degli altri due, presentando età avanzata (65-75 aa), un decorso di circa 10 anni di malattia e di terapia dopaminergica, dosaggi medio-alti di farmaci antiparkinson, media disabilità motoria (H/Y=III) ed incipienti note di deterioramento cognitivo.

Conclusioni. Le nostre osservazioni ci inducono ad ipotizzare che il DG nella MP sia caratterizzato da tre picchi d'incidenza. Noi riteniamo, alla luce dei dati clinico-anamnestici, che nella genesi del primo picco (<65 aa) giochi un ruolo determinante la predisposizione biologica a sviluppare disturbi psichiatrici, in particolare del-

lo spettro schizofrenico. Nella genesi del secondo picco (65-75 aa), potrebbero svolgere un ruolo paritario sia la predisposizione biologica verso disordini psichiatrici, che la componente iatrogenica della terapia ed il danno biologico della malattia (sia sul versante motorio che cognitivo). Infine, nel terzo picco (>75 aa), il danno neurobiologico derivante dalla malattia (in particolare quello cognitivo con esito in demenza) e la componente iatrogenica potrebbero giocare un ruolo fondamentale.

ANESTESIA GENERALE E SINDROMI EXTRAPIRAMIDALI: CASUALITA' O POSSIBILI RELAZIONI CAUSA-EFFETTO

K. S. Paulus, P. Galistu, G. P. Sechi, V. Ricchi, V. Agnetti

Centro dei Disordini del Movimento, Istituto di Clinica Neurologica, Università degli Studi di Sassari

Le sindromi extrapiramidali, quali la Malattia di Parkinson, sono patologie neurodegenerative di eziopatogenesi multifattoriale che porta ad un accumulo di radicali liberi e sostanze tossiche nei neuroni dei gangli della base. La perdita della capacità di eliminare le sostanze residue metaboliche, controllata da complessi meccanismi di regolazione genica, è dovuta sia ad alterazioni geniche sia all'influenza di diversi fattori ambientali, quali nutrizione, chimici industriali, pesticidi, metalli pesanti e farmaci.

Sempre più spesso nel nostro Centro dei Disordini del Movimento i pazienti riferiscono che i primi sintomi extrapiramidali sarebbero esorditi dopo un intervento chirurgico con anestesia generale. Gli interventi chirurgici sono vari, gastrointestinali, urologici, neurologici, ed i sintomi riferiti sono quelli compatibile con una esordiente Malattia di Parkinson (tremore, instabilità posturale, rigidità e rallentamento ideomotorio).

L'anestesia generale è spesso necessaria per affrontare patologie curabili solo chirurgicamente. Dalla letteratura emerge che l'anestesia generale può comportare una vasta gamma di disturbi a livello del sistema nervoso centrale, da lievi alterazioni delle funzioni cognitive, fino ad indurre l'apoptosi ed anche ad accelerare processi di morte cellulare in corso di patologie neurodegenerative. Pare che gli anestetici alterino la sintesi di proteine regolanti l'espressione genica, e che le alterazioni indotte confermino la loro sospetta neurotossicità.

Questi dati di ricerca ci fanno supporre che, mentre nella maggior parte dei casi l'intervento chirurgico con anestesia generale non lascia traccia a livello del sistema nervoso centrale, in alcuni casi gli anestetici utilizzati potrebbero avere degli effetti temporanei, ma anche causare danni irreversibili a livello cerebrale, che a loro volta potrebbero rappresentare la causa, slatentizzare l'esordio, oppure accelerare il decorso, di sindromi extrapiramidali.

Le nostre osservazioni cliniche degli ultimi anni vengono confermati dalle recenti ricerche e ci fanno ipotizzare che ci sia una relazione di effetto-causa tra l'anestesia generale e l'esordio di sindromi extrapiramidali.

TROMBOSI VENOSA PROFONDA ASINTOMATICA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

M. Rosso[°], M. Zibetti[°], S. Valpreda*, C. Rabbia*, L. Lopiano[°]

[°] Dipartimento di Neuroscienze – Università di Torino

* S. C. Radiodiagnostica Ospedale Molinette - Torino

Introduzione: i pazienti con Malattia di Parkinson (MP) hanno un aumentato rischio di decesso per embolia polmonare; nell'80% dei casi la causa è la presenza di trombi nel circolo venoso profondo (TVP) degli arti inferiori.

Obiettivi: lo scopo di questo studio prospettico è valutare la presenza di TVP asintomatica in pazienti con MP ed identificare l'eventuale presenza di fattori predisponenti.

Metodi: sono stati considerati pazienti affetti da MP idiopatica ricoverati nel reparto di Neurologia da marzo a luglio 2008. In collaborazione con la Radiodiagnostica, è stato stilato un protocollo di indagine per valutare potenziali fattori di rischio e l'incidenza di TVP asintomatica. Il protocollo comprendeva Ecodoppler venoso arti inferiori, ECG, Rx torace, esami ematologici mirati. Obiettività neurologica e performance motorie sono state valutate mediante scale validate.

Risultati: sono stati valutati 28 pazienti (21 maschi, 7 femmine), di età media 60.5 ± 9.5 anni con durata media di malattia di 11.4 ± 2.7 anni. Il valore di UPDRS III risultava 38.3 ± 15.9 in condizione med-off e 19.4 ± 11.6 in condizione med-on. L'Ecodoppler ha rivelato la presenza di trombi in tre pazienti maschi, pari ad incidenza di TVP asintomatica del 10.7%. Da segnalare inoltre un quarto paziente maschio con anamnesi positiva per pregressa TVP sintomatica.

Conclusioni: i dati raccolti indicano una maggiore incidenza di TVP asintomatica nella MP rispetto alla popolazione generale, in cui il valore si attesta sul 2-3%. Non vi sono tuttavia evidenze che confermino l'associazione tra presenza di trombi e maggiore immobilità per durata e gravità di malattia. L'incidenza di TVP asintomatica riscontrata nella nostra popolazione risulta maggiore anche rispetto ad uno studio analogo dove l'incidenza di TVP in soggetti con MP risultava essere del 4.9% (Burbridge, 1999).

IL GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON: RISULTATI PRELIMINARI DA UNO STUDIO DI RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE

D. Frosini, I. Pesaresi, C. Berti, G. Belmonte, U. Bonuccelli, R. Ceravolo, M. Cossottini

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

Introduzione: recenti studi hanno evidenziato una maggiore prevalenza del gioco d'azzardo patologico (GAP) nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP) in terapia dopaminergica rispetto alla popolazione generale. Non esistono dati univoci sulla relazione tra terapia dopaminergica e sviluppo di questa complicanza né sono chiari i fattori di suscettibilità individuale.

Obiettivi: valutare l'attivazione cerebrale, con Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI), in un gruppo di pazienti con MP e GAP, rispetto ad un gruppo di controllo (MP senza GAP) in risposta ad uno stimolo visivo correlato al gioco d'azzardo.

Metodi: sono stati valutati 4 pazienti con MP (criteri di Gelb) e GAP (criteri del DSM IV) e 4 controlli omogenei per età, durata e gravità di malattia (UPDRS-III). I due gruppi erano confrontabili per tipo e dosi di terapia con L-dopa e con DA. Gli esami fMRI sono stati condotti a 1,5T con un protocollo sperimentale a blocchi che prevedeva la visione di scene correlate al gioco (gratta e vinci), alternate a stimoli neutri ed a periodi di riposo.

Risultati: le mappe di attivazione hanno mostrato una risposta emodinamica correlata alla visione delle scene di gioco in aree sovrapponibili nei due gruppi di pazienti. Il confronto tra i due gruppi ha evidenziato nei soggetti con GAP una maggiore attivazione in corrispondenza del cingolo anteriore bilateralmente, della corteccia prefrontale mesiale destra e del precuneo a destra, mentre una ridotta attivazione è stata osservata a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale destra e del lobulo parietale inferiore destro ($p_{Bonf} < 0,05$).

Conclusioni: i risultati preliminari di questo studio suggeriscono che il GAP DA-correlato in pazienti con MP è associato ad alterazioni in regioni analoghe a quelle ritenute coinvolte nei Disturbi di Controllo degli Impulsi nei soggetti non parkinsoniani. Studi in corso mirati a valutare le modifiche del pattern di attivazione neuronale dopo adeguato wash-out farmacologico e miglioramento del GAP chiariranno il peso reciproco di effetto DA-indotto e suscettibilità individuale.

PARKINSONISMO DA GLIOMA TALAMICO BILATERALE

D. Frosini, C. Rossi, V. Nicoletti, P. De Feo, U. Bonuccelli, R. Ceravolo

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

Introduzione: il tumore talamico bilaterale è una rara neoplasia cerebrale della serie gliale. L'esordio clinico è tipicamente caratterizzato da disturbi di memoria, apatia, cambiamenti di personalità e labilità emotiva, mentre solo nelle fasi avanzate si riscontrano segni di compromissione del sistema piramidale e disturbi della sensibilità.

Case report: uomo di 66 anni giunto alla nostra osservazione per la comparsa, circa 2 anni prima di tremore a riposo all'arto superiore destro. Un esame TC cranio, eseguito circa a un anno di distanza dalla comparsa dei sintomi, non aveva rivelato alcuna alterazione. Sottoposto a terapia con L-dopa (300 mg/die) e Pramipexolo (1.05 mg/die) per circa 3 mesi senza beneficio, il paziente ha sviluppato allucinazioni visive (migliorate con la sospensione di pramipexolo), apatia e una progressiva compromissione cognitiva. Nei mesi successivi rapida progressione con grave instabilità posturale associata a festinazione della marcia e disfagia.

Metodi e risultati: all'esame obiettivo era presente parkinsonismo bilaterale con diffusa compromissione cognitiva con particolare coinvolgimento delle funzioni esecutive; tendenza alla perseverazione e ridotta fluenza verbale (Mini Mental State 16.9/30)

La SPECT con FP-CIT ha mostrato integrità del sistema dopaminergico nigro-striatale

La risonanza magnetica, completata con analisi spettroscopica, ha rivelato una neoplasia talamica bilaterale. L'esame istologico del frammento biptico della lesione è risultato compatibile con neoplasia della serie gliale, grado WHO 2.

Discussione: i parkinsonismi determinati da neoplasie e descritti in letteratura sono solitamente legati ad un interessamento dei nuclei della base e più raramente determinati da un coinvolgimento di altre strutture. L'integrità del sistema nigro-striatale, dimostrata dall'SPECT con FP-CIT, ha permesso di escludere la coesistenza di parkinsonismo degenerativo con il tumore talamico, consentendo quindi di attribuire a quest'ultimo un verosimile ruolo patogenetico nel determinare il quadro clinico del nostro paziente. Questo caso evidenzia l'importanza della risonanza magnetica nell'iter diagnostico del parkinsonismo in particolar modo nelle forme con presentazione clinica atipica.

DISTURBI DELLA MINZIONE O DELLA CONTINENZA URINARIA NELLA MALATTIA DI PARKINSON. UTILIZZO DEL QUESTIONARIO OVERACTIVE BLADDER IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

E. Giacomelli¹, C. Purcaro¹, M. Gabriele¹, P. Stirpe¹, A. Rubino¹, F. Fattapposta², M. Inghilleri¹, G. Meco¹

¹*Dipartimento di Scienze Neurologiche*

²*Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria*

Introduzione: vi è un crescente interesse sulle disfunzioni vescicali nei Pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP). Disturbi della minzione o della continenza urinaria si presentano nella maggior parte dei casi con sintomi da iperattività vescicale (OAB), quali aumento della frequenza e dell'impellenza delle minzioni o 'urgenza incontinenza'. Tali disturbi sono correlati ad alterazioni urodinamiche che si manifestano con contrazioni involontarie del detrusore durante i primi stadi del riempimento vescicale (ipereflessia del detrusore).

Materiali e Metodi: il questionario OAB (OAB-q), a 8 o 36 item, è stato strutturato per valutare quale impatto tale sintomatologia possa ricoprire sulla qualità della vita dei pazienti. In questo studio il OAB-q è stato utilizzato per quantificare i sintomi urinari nei pazienti con MP (163 uomini e 135 donne, età media 69.4±9.14 SD anni). I risultati sono stati comparati per le variabili sesso, età, Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III-parte motoria (UPDRS-III), anni di malattia e trattamento farmacologico. Inoltre il questionario è stato somministrato ad un'ampia coorte di controlli sani (148 uomini e 155 donne, età media 68.7±8.57 SD anni).

Risultati: i punteggi dell' OAB-q sono risultati significativamente più elevati nei pazienti con MP se comparati con i controlli sani. L' analisi di regressione logistica multivariata mostra che i valori di OAB-q correlano significativamente con i soli punteggi UPDRS-III.

Conclusioni: vi è una correlazione diretta tra le disfunzioni vescicali, in base ai punteggi dell' OAB-q, e la severità della sintomatologia motoria. Ciò potrebbe ulteriormente testimoniare il ruolo della degenerazione delle cellule dopaminergiche nigro-striatali nella disfunzione vescicale associate a MP. Inoltre dallo studio si evince come l'OAB-q possa rappresentare un mezzo valido e facilmente applicabile per una valutazione obiettiva della funzionalità vescicale nella MP; tale modello potrebbe essere impiegato per la valutazione dei disturbi urinari anche in altre patologie del sistema nervoso centrale.

IL PAZIENTE PARKINSONIANO CON ESCLUSIVA SINTOMATOLOGIA TREMORICA

S. Zambito Marsala, M. Gioulis, L. Capus

Ospedale San Martino Belluno- Neurologia, Clinica Neurologica Università degli Studi di Trieste

Obiettivo: studiare i pazienti con sintomatologia tremorigena atipica costituita da tremore a riposo monosintomatico

Introduzione: Tremore a riposo e tremore d'azione talora possono coesistere e sovrapporsi nella stessa persona creando delle difficoltà di diagnosi differenziale e/o di correlazione eziopatogenetica fra PD e ET. È esperienza clinica comune che talora pazienti con ET di lunga data possono manifestare anche del tremore a riposo, così come pure pazienti con PD possono presentare oltre al classico tremore a riposo anche un tremore posturale. Particolarmente intriganti sono le forme di tremore a riposo monosintomatico scarsamente evolutivo.

Materiali e metodi: abbiamo selezionato 22 casi, 13 maschi e 9 femmine di età media 77,1 anni che si presentavano con una lunga storia, in media 22,5 anni, di tremore monosintomatico in cui almeno una componente era rappresentata da un tremore a riposo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a neuroimmagini e SPECT con DaTSCAN.

Risultati: Abbiamo suddiviso i nostri 21 casi in tre differenti sottogruppi Il gruppo maggiore è costituito da 12 pazienti (52,4%) che presentano tremore a riposo associato a tremore d'azione. Il secondo gruppo è costituito da 6 pazienti (28,6%) che presentano un tremore prevalentemente a riposo. L'ultimo gruppo in ordine di frequenza è costituito da 4 pazienti (19%) che presentano un tremore prevalentemente d'azione.

Discussione: La relazione tra PD e ET è intrigante ma di difficile soluzione così come pure interessante è la presenza in alcuni pazienti di sintomatologia tremorigena isolata. Nella nostra esperienza abbiamo avuto modo di studiare e valutare clinicamente nel tempo pazienti con sintomatologia tremorica di lunga data costituita da tremore a riposo associato a incostante tremore d'azione, calligrafia tremolante, discreta familiarità per tremore e soggetti che presentavano esclusivamente una sintomatologia tremorigena isolata. I pazienti del primo gruppo sono pazienti inizialmente affetti da ET successivamente evoluti in un PD? Parallelamente, gli altri pazienti rappresentano una Malattia di Parkinson esclusivamente tremorigena? Queste affermazioni sono solamente ipotetiche, mancando a momento di ogni supporto anatomico-patologico.

RELAZIONE TRA LE ALTERAZIONE DEI GANGLI DELLA BASE ALLA BRAIN PARENCHIMA SONOGRAPHY E ¹²³I-DATSCAN SPECT IN PARKINSONIANI DE NOVO

L. Ferigo, M. Simonetto, L. Antonutti, L. Capus, G. Pizzolato, N. Carraro

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale e di Neuroscienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Trieste, Italia

Introduzione: ¹²³I-DaTSCAN SPECT permette la diagnosi precoce della Malattia di Parkinson (MP). La Brain Parenchyma Sonography (BPS) sta emergendo come strumento nel riconoscimento di patologie degenerative extrapiramidali. L'iperecogenicità della sostanza nera (SN) è rilevabile nel 90% dei soggetti parkinsoniani e non si modifica con la progressione della malattia. L'ecogenicità del nucleo lenticolare (NL) non è correlato a MP.

Obiettivo dello studio: valutare la relazione tra le caratteristiche ecografiche della SN e del NL alla BPS con le alterazioni dei gangli della base (GB) al ¹²³I-DaTSCAN SPECT, in Parkinsoniani de novo.

Metodi: abbiamo arruolato 20 MP non trattati (UK Brain Bank criteria) e 10 soggetti sani di controllo comparabili per età. La severità di malattia è stata valutata con le scale UPDRS-III e Hoehn&Yahr. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC/RMN cerebrale, ¹²³I-DaTSCAN SPECT, e BPS (Toshiba Aplio XV), attraverso la finestra ossea temporale.

Risultati: abbiamo trovato una differenza significativa tra il gruppo MP e di controllo per tutte le variabili esaminate con BPS ($p < 0,01$ Mann - Whitney U-test). Non vi è correlazione tra l'iperecogenicità di SN ed i valori medi di ¹²³I-DaTSCAN ($p < 0,001$ Spearman), nè tra l'iperecogenicità della SN e UPDRS-III. Vi è una correlazione inversa tra le dimensioni del III ventricolo ed i valori medi di ¹²³I-DaTSCAN.

Conclusioni : il DaTSCAN è un marker di malattia e di progressione. Alterazioni della SN sono presenti in fase iniziale e stabili nella progressione di malattia. Ciò spiega la non correlazione tra l'iperecogenicità della SN con DaTSCAN/UPDRS. In MP non vi sono alterazioni del NL, che quindi può rappresentare un elemento per la diagnosi differenziale con i parkinsonismi. La correlazione tra la dimensione III ventricolo e DaTSCAN suggerisce come la dimensione del III ventricolo sia indice di atrofia diencefalica e dei GB utile per valutare lo stadio di progressione della malattia.

ITALIAN OLFACTORY IDENTIFICATION TEST (IOIT): UN NUOVO TEST OLFATTIVO PER LA POPOLAZIONE ITALIANA. RISULTATI IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

C. Maremmani¹, P. Marini², S. Ramat², C. Purcaro³, A. Napolitano⁴, P. Vanni⁵, P. Serra⁶, P. Morano⁷, V. Palumbo⁷, M. Orsini⁸, R. Marconi⁹, G. Meco³

¹U.O. di Neurologia, Azienda USL 1 Ospedale di Carrara,

²Clinica Neurologica I, Università di Firenze,

³Dipartimento di Scienze Neurologiche Università 'la Sapienza' Roma,

⁴U.O. di Neurologia, Azienda USL 2 Ospedale di Lucca,

⁵U.O. Ambulatorio Parkinson I.O.T. Azienda USL 10 Firenze,

⁶U.O. Neurologia Azienda USL 4 Ospedale di Prato,

⁷Croce Rossa Italiana, Centro Anna Torregiani – Firenze,

⁸U.O. Neurologia Azienda USL 6 Ospedale di Livorno,

⁹Centro Parkinson Azienda USL 9 Ospedale di Grosseto

Introduzione: un deficit nella funzione olfattiva è una condizione non rara nella popolazione generale. Tale deficit è molto più frequente e marcato nei pazienti con malattia di Parkinson e spesso si può evidenziare già dalle prime fasi di malattia.

Obiettivi: quasi tutti i test olfattivi attualmente disponibili sono stati sviluppati all'estero, per tale motivo non sono facilmente applicabili alla popolazione italiana in quanto gli odori utilizzati spesso sono poco rispondenti all'identità culturale e geografica del nostro paese. Il nostro obiettivo era quello di creare un nuovo test olfattivo che rispondesse a queste esigenze e di somministrarlo ad una popolazione di pazienti parkinsoniani e di controlli sani.

Metodi: il test olfattivo da noi ideato si chiama IOIT (Italian Olfactory Identification Test). Può essere preparato con un numero di odoranti compreso tra 25 e 45. Per il nostro studio su pazienti con malattia di Parkinson abbiamo scelto di utilizzare 33 odoranti. Il test è stato somministrato a 133 pazienti con malattia di Parkinson (50 F e 83 M) ed a 511 controlli sani (257 F e 254 M). Abbiamo dimostrato la validità del test anche in prove di affidabilità all'interno della popolazione di controllo.

Risultati: I risultati ottenuti dalla somministrazione di IOIT mostrano che, come ampiamente dimostrato in letteratura, le performances olfattive dei pazienti con malattia di Parkinson sono nettamente peggiori rispetto ai controlli sani sia globalmente, sia stratificando le popolazioni in gruppi a seconda dell'età (50-59; 60-69; 70-79)

Conclusioni: IOIT si è dimostrato un test olfattivo adatto alla popolazione italiana. Inoltre ha mostrato una buona affidabilità nello svelare deficit olfattivi in disordini neurodegenerativi come la malattia di Parkinson.

SELEZIONE DEL TIME ECHO OTTIMALE IN SEQUENZE RMN T2* GRADIENT ECHO PER IDENTIFICARE IPOINTENSITÀ PUTAMINALI NELL'ATROFIA MULTI SISTEMICA

M. Morelli, G. Arabia, P. Pugliese, S. Paglionico, F. Novellino, M. Salzone, L. Giofrè, G. Nicoletti, O. Gallo, P. Lanza, F. Condino, D. Messina, A. Quattrone

U.O. di Neurologia – Scuola di Specializzazione in Neurologia – Policlinico Universitario “Magna Grecia” – Catanzaro

Introduzione: l'ipointensità putaminale, identificata mediante sequenze RMN pesate in T2* gradient echo (GE), rappresenta un riconosciuto marcatore radiologico dell'atrofia multisistemica (MSA). Essa può essere, tuttavia, osservata anche in pazienti affetti da malattia di Parkinson (PD). Un recente studio, realizzato con sequenze T2* GE con time echo (TE) di 40 msec, evidenziava ipointensità putaminali nel 53% di pazienti con MSA, nel 15% di pazienti con PD ma anche nel 12% dei controlli sani.

Obiettivo: investigare la frequenza di ipointensità putaminali in pazienti con MSA, PD e controlli sani, usando sequenze GE con TE di 15 msec.

Materiali e metodi: sono stati inclusi nel nostro studio 20 pazienti affetti da MSA probabile (età media \pm DS: 65 ± 5.8 anni; 7 maschi e 13 femmine), 189 pazienti con PD probabile (età media \pm DS: 66 ± 8 anni; 114 maschi e 75 femmine) e 163 soggetti di controllo (età media \pm DS: 66 ± 8.3 anni; 74 maschi e 89 femmine). Le diagnosi cliniche erano definite in accordo ai criteri clinici standardizzati. Tutti i soggetti sono stati valutati clinicamente e sottoposti ad esame RMN a 1.5 Tesla con sequenze GE con TE di 15 msec.

Risultati: ipointensità putaminali sono state riscontrate nel 35% (7/20) dei pazienti affetti da MSA, nel 5.3% (10/189) dei pazienti con PD ed in nessuno (0/163) dei soggetti di controllo. La sensibilità e specificità del reperto di ipointensità putaminale nei pazienti affetti da MSA era del 35% e 100%, rispettivamente, mentre l'accuratezza raggiungeva il 92.9%.

Conclusioni: i nostri risultati suggeriscono che l'ipointensità putaminale, evidenziata con sequenze GE con TE a 15 msec, presenta elevata specificità ed accuratezza in pazienti affetti da MSA. Questi dati supportano la validità del TE pari a 15 msec in sequenze T2* GE pesate nel differenziare i pazienti affetti da MSA dai controlli sani.

PRECOCE COINVOLGIMENTO DEI TERMINALI NERVOSI SIMPATICI CARDIACI IN UN PAZIENTE CON DISORDINE COMPORTAMENTALE DEL SONNO REM (RBD)

S. Paglionico, F. Novellino¹, M. Salsonè¹, M. Morelli¹, G.L. Cascini³, G. Arabia², P. Pugliese², L. Morgante², S. Cipullo³, M. Sturniolo¹, A. Labate^{1,2}, A. Gambardella^{1,2}, A. Quattrone^{1,2}

¹Institute of Neurology, University Magna Graecia, Catanzaro, Italy;

²Institute of Neurological Sciences, National Research Council, Mangone, Italy

³Department of Nuclear Medicine, University Magna Graecia, Catanzaro, Italy

Introduzione: il disordine comportamentale del sonno REM (RBD) è una parasonnia caratterizzata da perdita transitoria dell'atonia muscolare ed anormale attività motoria durante il sonno REM. RBD può essere idiopatico o associato a disordini neurodegenerativi, come demenza a corpi di Lewy (LBD), atrofia multisistemica (MSA), paralisi sopranucleare progressiva (PSP), malattia di Parkinson (PD). La scintigrafia miocardica con metaiodobenzylguanidina (¹²³I-MIBG) permette di esplorare l'integrità dei terminali nervosi simpatici cardiaci e di differenziare le malattie a corpi di Lewy dalle taupatie ed altre forme di parkinsonismo. La riduzione della captazione cardiaca di MIBG è stata descritta in pazienti con RBD.

Caso clinico: una donna di 72 anni riferisce una storia caratterizzata da frequenti incubi notturni, sogni vividi, agitazione degli arti con frequenti cadute dal letto, risate, urla. Non riferiva familiarità per malattie neurologiche o RBD. Il suo esame neurologico mostrava solo una lieve ipomimia. I test neuropsicologici, gli esami del sangue, l'elettrocardiogramma, l'ecocardiogramma, l'Holter pressorio, la RM encefalo erano normali. La polisonnografia aveva le caratteristiche del RBD. Per studiare l'integrità del sistema nigrostriatale abbiamo eseguito una scintigrafia cerebrale con FP-CIT (DAT-SPECT) che risultava normale. La scintigrafia miocardica con ¹²³I-MIBG mostrava una captazione marcatamente ridotta.

Discussione e conclusione: RBD può rappresentare una fase prodromica di disordini neurodegenerativi, come PD, MSA o LBD. Nel nostro caso, RBD era la sola rilevante manifestazione clinica in assenza di segni di disfunzione extrapiramidale. Il DAT-SPECT cerebrale era normale, mentre la scintigrafia miocardica con ¹²³I-MIBG mostrava un importante danno dell'innervazione simpatica. Questa è la prima evidenza di un paziente con RBD con denervazione simpatica cardiaca e DAT-Spect normale, dimostrando che i terminali nervosi simpatici cardiaci possono essere danneggiati in assenza di un evidente danno del sistema nigrostriatale. I nostri dati confermano recenti studi che mostrano che la degenerazione dell'innervazione cardiaca può precedere la perdita neuronale nel sistema dopaminergico nigrostriatale.

LA DISFUNZIONE NIGRO-STRIATALE NEI DIFFERENTI FENOTIPI CLINICI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

C. Rossi, D. Frosini, D. Volterrani, L. Kiferle, P De Feo, E.Unti, U. Bonuccelli, R. Ceravolo

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

Introduzione: nella Malattia di Parkinson (MP) si riconoscono due fenotipi clinici principali: la variante tremorigena (VT) e quella rigido-acinetica (VRA). I pazienti con un fenotipo clinico VT tendono a presentare più lenta progressione di malattia e minor rischio di complicanze cognitive.

Obiettivi : valutare la captazione striatale di FP-CIT nei parkinsoniani VT e VRA.

Metodi : sono stati valutati retrospettivamente dal nostro database 62 pazienti con diagnosi di MP (criteri di Gelb) e indagati con FP-CIT SPECT entro i primi 3 anni dall'esordio. Utilizzando la scala UPDRS III alla prima valutazione, 38 sono stati inseriti nel gruppo con VRA e 24 nel gruppo con VT. L'analisi dei dati della SPECT è stata condotta attraverso il calcolo dei rapporti di captazione tra aree specifiche (caudato e putamen destro e sinistro) e non specifiche (corteccia occipitale).

Risultati: i due gruppi non presentano differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'età al momento della SPECT (64.8 anni VRA, 64.3 VT), la durata (25.46 mesi VRA, 30.52 VT) e la gravità di malattia (18.1 VRA, 15.2 VT). Nel gruppo VRA la captazione di FP-CIT del putamen controlaterale al lato clinico maggiormente affetto è risultata significativamente inferiore rispetto al gruppo VT ($p < 0.01$ Mann-Whitney test) mentre non sono emerse differenze statisticamente significative in merito alla captazione del caudato controlaterale e striatale omolaterale al lato maggiormente affetto.

Conclusioni: i nostri dati dimostrano una maggior compromissione putaminale nei pazienti VRA rispetto ai pazienti VT. Questo dato è in accordo con la mancanza di correlazione tra la severità del tremore e la captazione striatale di FP-CIT suggerendo quindi l'importanza di altri sistemi neurotrasmettitoriali nel determinismo di tale sintomo. D'altra parte la minor compromissione putaminale del gruppo con VT può rendere ragione della tendenza ad una più lenta progressione in questo gruppo di pazienti.

INTEGRAZIONE DI DATSCAN E INDAGINI NEUROFISIOLOGICHE NELLA DIAGNOSI E STADIAZIONE DELLA MALATTIA DI PARKINSON E DEI PARKINSONISMI

D. Uccellini, V.Giarracca, S.Vidale, C. Pianezzola, M. Mauri

Servizio di Neurofisiologia Presidio O.Tradate A.O.Busto Arsizio;

U.O Neurologia e Centro Parkinson Varese, Università Degli Studi dell'Insubria

Background: la SPECT con Ioflupane (DATSCAN) è un utile correlato nella diagnosi differenziale tra sindromi parkinsoniane da danno presinaptico e forme con degenerazione postsinaptica.

Obiettivo: lo studio si propone di valutare il livello di accuratezza diagnostica ottenuto dalla integrazione delle metodiche DATSCAN e Potenziali Corticali Motori e di valutare la correlazione tra stadio della malattia ed entità delle rispettive alterazioni morfofunzionali.

Metodi: lo studio ha incluso n° 67 pazienti: n° 29 con M. di Parkinson idiopatica; 28 parkinsonismi atipici (MSA, PSP, CBD, LBD e forme di confine); 10 di verosimile origine non degenerativa (parkinsonismi vascolari e iatrogeni). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione anamnestica/ obiettiva, stadiazione della malattia (scale Hoehn & Yahr e UPDRS), TC/RMN, DATSCAN e Potenziali Corticali Motori. Per l'analisi statistica è stato usato l' SPSS.

Risultati: nei gruppi di pazienti con Parkinson idiopatico e forme atipiche la captazione del tracciante alla SPECT si è dimostrata diminuita in modo significativo ($p < 0,05$ test ??) rispetto alle forme non degenerative; nella M. idiopatica il danno al DATSCAN è tanto più grave quanto maggiore è la compromissione clinica; l'asimmetria di lato nella captazione del tracciante è caratteristica per M. idiopatica rispetto alle forme atipiche in cui il danno è più diffuso (dato utile nella diagnosi differenziale). I dati neurofisiologici sono utili nel confermare il sospetto diagnostico di degenerazione presinaptica, concordando con l'alterazione al DATSCAN: una diminuzione del periodo silente è significamente correlata con la diagnosi di Parkinson idiopatico ($p < 0,01$); l'alterazione del tempo di conduzione motorio centrale (CMCT) concorda invece con la prevalenza di lato all' osservazione clinica ($p < 0,05$) ed è più frequentemente alterata nei parkinsonismi atipici.

Conclusioni: l'associazione della metodica SPECT e delle valutazioni neurofisiologiche può essere d'ausilio nella diagnosi differenziale tra le varie forme di parkinsonismo.

SCINTIGRAFIA MIOCARDICA IN PAZIENTI CON PPFG

M. Salsone¹, A. Bagnato², F. Novellino¹, G.L. Cascini³, S. Cipullo³, S. Paglionico¹, L. Giofre¹, M. Morelli¹, P. Pugliese¹, G. Nicoletti⁴, D. Messina, G. Arabia⁴, L. Morgante⁵, A. Quattrone¹

¹Istituto di Neurologia, Università Magna Graecia, Catanzaro, Italia;

²Dipartimento di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera, Cosenza, Italia;

³Dipartimento di Medicina Nucleare Università Magna Graecia, Catanzaro;

⁴Istituto di Scienze Neurologiche, Mangone, Italia;

⁵Dipartimento di Psichiatria e Anestesiologia, Università di Messina, Messina, Italia

Introduzione: il freezing della marcia (FOG) generalmente si presenta come manifestazione tardiva della Malattia di Parkinson (MP). Il FOG, tuttavia, può rappresentare un sintomo precoce di una sindrome chiamata Primary Progressive Freezing Gait (PPFG). La scintigrafia miocardica con I¹²³- Metaiodiobenzilguanidina (¹²³I-MIBG) valuta l'integrità dei terminali nervosi simpatici cardiaci ed una ridotta captazione del tracciante suggerisce una denervazione cardiaca. La captazione miocardica è ridotta in quasi tutti i pazienti con MP, mentre è conservata in pazienti con sindromi parkinsoniane atipiche.

Obiettivi: valutare, attraverso la scintigrafia miocardica, l'integrità del sistema simpatico cardiaco in pazienti con PPFG. **METODI:** il nostro studio coinvolge 7 pazienti con PPFG, 14 con MP lieve, 6 con MP in fase avanzata (MP-FOG) e 18 controlli. PPFG è stato diagnosticato in accordo con criteri clinici stabiliti. Segni e sintomi parkinsoniani sono stati valutati attraverso Unified Parkinson's disease rating scale motor score (UPDRS-ME) e Hoen-Yahr (H&Y) rating scale. La presenza e la severità del FOG sono state valutate attraverso il FOG-questionnaire (FOG-Q). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studi di neuroimmagini: risonanza magnetica nucleare (RMN), tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli con ¹²³I-FP-CIT (DAT-SPECT) e scintigrafia miocardica con MIBG.

Risultati: la captazione cardiaca del tracciante era normale in tutti i pazienti con PPFG (H/M ratio: media \pm DS, 1.85 \pm 0.11 precoce; 1.71 \pm 0.15 tardiva) e nei controlli (H/M ratio: media \pm DS, 1.94 \pm 0.18 precoce; 2.02 \pm 0.19 tardiva) mentre era marcatamente ridotta nei pazienti con lieve ed avanzata MP (H/M ratio: media \pm DS, MP: 1.17 \pm 0.02 precoce; 1.16 \pm 0.02 tardiva; MP-FOG: 1.22 \pm 0.10 precoce; 1.08 \pm 0.06 tardiva). **CONCLUSIONI:** le nostre scoperte dimostrano che la denervazione simpatica cardiaca non si verificava in pazienti con PPFG confermando che il PPFG e la MP sono due malattie differenti.

ANALISI DELL'INIZIO DEL CAMMINO NEI PAZIENTI AFFETTI DA ATASSIA DI FRIEDREICH

M. Serrao^{1,2}, R. Don³, A. Ranavolo⁴, C. Casali¹, R. Di Fabio¹, G. Coppola¹, F. Pierelli¹

¹Sapienza Università Di Roma, Polo Pontino;

²Centro di Riabilitazione Policlinico Italia;

³Centro di Riabilitazione Aclav Vojta;

⁴ISPESL Monteporzio Catone

Introduzione: l'inizio del cammino è la fase di passaggio dalla stazione eretta alla deambulazione. Durante questa fase devono essere messi in atto una serie di aggiustamenti posturali e prodotta l'energia meccanica necessaria alla propulsione del corpo in avanti. Non vi sono allo stato attuale studi sulle atassie cerebellari.

Obiettivi: analizzare le caratteristiche spazio-temporali, cinematiche, cinetiche ed elettromiografiche dell'inizio del cammino nei pazienti con Friedreich.

Metodi: abbiamo studiato 10 pazienti con atassia di Friedreich e 10 controlli attraverso l'utilizzo di un sistema di analisi del movimento a 10 telecamere a infrarossi, integrato con due pedane di forza e un elettromiografo di superficie. I soggetti dovevano camminare partendo dalla stazione eretta ad una velocità da loro ritenuta confortevole. L'inizio del cammino è stato diviso in 2 fasi e 4 sottofasi in relazione al comportamento del centro di pressione (COP) e del singolo o doppio supporto. Abbiamo calcolato: la durata di ogni sottofase, la lunghezza e la larghezza del primo passo, il comportamento temporale e i ROM del tronco e delle articolazioni, la traiettoria del centro di massa (COM) e del COP, i momenti interni, il "timing" di attivazione e gli indici di coattivazione di coppie di muscoli antagonisti. Abbiamo calcolato la variabilità intra-soggetto e usato il t-test per dati non appaiati per paragonare i parametri dei pazienti con quelli dei controlli.

Risultati: i principali risultati sono stati: i) significative differenze tra i pazienti e i controlli riguardanti i parametri spazio-temporali, le traiettorie del COM e del COP e gli indici di coattivazione; ii) la distanza iniziale tra i piedi influenzava significativamente il pattern cinematico e cinetico; iii) una maggiore variabilità intra-individuale di tutti i parametri nei pazienti rispetto ai controlli.

Conclusioni: i pazienti affetti da atassia di Friedreich mostrano una complessa strategia motoria dovuta a fattori deficitari, adattativi e compensatori.

UTILITÀ DELLA SCINTIGRAFIA MIOCARDICA CON ¹²³I-MIBG NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA DEMENZA A CORPI DI LEWY E DEMENZA FRONTOTEMPORALE

E. Novellino¹, A. Bagnato², M. Salsonè¹, G. L. Cascini³, G. Nicoletti^{1,4}, G. Arabia^{1,4}, P.E. Pugliese⁴, M. Morelli¹, S. Paglionico¹, S. Cipullo MD³, I. Manna⁴, E. V. De Marco⁴, F. Condino⁴, C. Chiriaco¹, L. Morgante⁵, M. Zappia⁶, A. Quattrone^{1,4}

¹Istituto di Neurologia, Università Magna Graecia, Catanzaro, Italia;

²Dipartimento di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera, Cosenza, Italia;

³Istituto di Radiologia, Università Magna Graecia, Catanzaro, Italia;

⁴Istituto di Scienze Neurologiche, Piano Lago di Mangone, Cosenza, Italia;

⁵Dipartimento di Neuroscienze, Psichiatria and Anestesiologia, Università di Messina, Italia;

⁶Dipartimento di Neuroscienze, Università di Catania, Catania, Italia

Introduzione: la diagnosi differenziale fra demenza a corpi di Lewy (LBD) e demenza frontotemporale (FTD) non è sempre facile. Numerosi studi hanno sottolineato l'utilità della scintigrafia miocardica con ¹²³I-MIBG nel valutare l'integrità dei terminali simpatici post-gangliari nella LBD evidenziando una captazione del radiocomposto fortemente ridotta nei pazienti con questa malattia.

Obiettivo: valutare l'utilità della scintigrafia miocardica con ¹²³I-MIBG nella diagnosi differenziale fra LBD e FTD.

Metodi: abbiamo arruolato 9 pazienti con LBD (M/F: 5/4; età all'esordio \pm SD: 68.11 \pm 4.31; durata di malattia \pm SD: 4.33 \pm 1.87), 6 con FTD (M/F: 4/2; età all'esordio \pm SD: 61.00 \pm 10.82; durata di malattia \pm SD: 3.83 \pm 1.47) e 16 controlli (M/F: 8/8; età \pm SD: 63.37 \pm 4.67). I pazienti sono stati valutati attraverso un attento esame clinico e neuropsicologico e sottoposti ad analisi per i geni MAPT, PGRN e GBA ed a studio neuroradiologico comprendente RM dell'encefalo, SPECT cerebrale con ¹²³I-FP-CIT e SPECT miocardica con ¹²³I-MIBG.

Risultati: nessun paziente aveva mutazioni nei geni MAPT e GBA. Due pazienti con FTD presentavano una mutazione eterozigote in PGRN. La RM encefalo mostrava atrofia cerebrale diffusa nei pazienti con LBD, atrofia frontotemporale nei pazienti con FTD. La SPECT con ¹²³I-FP-CIT mostrava una riduzione della captazione bilaterale in 8 dei 9 pazienti con LBD ed in 5 dei 6 pazienti con FTD. Il rapporto cuore/mediastino (H/M) di captazione del ¹²³I-MIBG era marcatamente ridotto nei pazienti con LBD (H/M precoce: 1.25 \pm 0.12; H/M tardivo: 1.14 \pm 0.13), mentre era normale nei pazienti con FTD (H/M precoce: 1.86 \pm 0.20; H/M tardivo: 1.80 \pm 0.23) e nei controlli (H/M precoce: 1.91 \pm 0.17; H/M tardivo: 1.99 \pm 0.19).

Conclusioni: i nostri risultati suggeriscono che la scintigrafia miocardica con ¹²³I-MIBG può essere utile nel differenziare i pazienti con LBD da quelli con FTD.

EFFETTI DELLA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL SUBTALAMO SULLA CAMPTOCORMIA

N. Modugno, A. Brunetti, G. Caranci, A. Berardelli, S. Ruggieri, F. Lena, P. Romanelli

IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

La camptocormia è una grave flessione (cifosi a grande raggio) della colonna toracolombare, presente in circa il 10% dei soggetti affetti da Malattia di Parkinson (MdP), che si riduce o scompare con la posizione supina e ricompare nella stazione eretta. È spesso accompagnata da una deviazione laterale del tronco ed è associata a dolore e risponde in maniera scarsamente significativa ai trattamenti dopaminergici.

Recentemente sono stati effettuati degli approcci terapeutici con la elettrostimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation, DBS). Un paziente sottoposto a stimolazione bilaterale subtalamica ha presentato un marcato miglioramento del parkinsonismo, ma senza beneficio sulla camptocormia. Un altro paziente ha mostrato un beneficio significativo sulla camptocormia dopo impianto bilaterale di neurostimolatori nel globo pallido interno, con risultati riferiti stabili nel medio termine.

Nella nostra esperienza due pazienti affetti da MdP complicata da fluttuazioni motorie, trattati con infusione continua di Apomorfina per via sottocutanea, con soddisfacente controllo della sintomatologia motoria, ma con persistente ed invalidante camptocormia, sono stati sottoposti ad intervento neurochirurgico per la DBS del nucleo subtalamico bilateralmente al fine di migliorare la risposta clinica. A distanza di otto mesi dall'impianto entrambi i pazienti hanno potuto sospendere l'infusione di Apomorfina ed hanno mostrato un controllo della sintomatologia motoria significativamente migliore (stimolazione in doppio unipolare C +, 1 -, 2 -, I= 2 v, F= 90 Hz, D= 150 us). Entrambi riferiscono maggior benessere fisico, con riduzione del dolore del 60 % (scala VAS). L'alterazione posturale, definita con l'angolo di Cobb, nel primo paziente è migliorata di 10°; nel secondo, di 14°. In conclusione, la DBS del STN bilaterale si è dimostrata efficace nel controllo della sintomatologia motoria, ha consentito una riduzione della camptocormia e della sintomatologia algica associata.

STUDIO PRELIMINARE DELLE MODIFICAZIONI DEL PATTERN MASTICATORIO IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON TRATTATI FARMACOLOGICAMENTE E SOTTOPOSTI A STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA

M.G. Piancino^o, M. Zibetti, C. Azzaro*, F. Talpone^o, T. Vallelonga^o, P. Bracco^o, M. Lanotte*, L. Lopiano*

**Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino.*

^oCattedra di Ortodenzia, Università di Torino.

Introduzione: la masticazione è un movimento ritmico, espressione di una funzione neuromuscolare coordinata. Il suo studio nei pazienti affetti da malattia di Parkinson è del tutto originale.

Obiettivi: lo scopo è evidenziare il cambiamento cinetico ed elettromiografico in diverse condizioni terapeutiche

Metodi: la cinetica della mandibola e l'attività elettromiografica dei muscoli masseteri e temporali anteriori sono state registrate in contemporanea con un Kinesiografo K7-I, Myotronics Inc. Tukwila, WA, USA interfacciato con un computer. Il sistema misura i movimenti della mandibola grazie ad un piccolo magnete fissato agli incisivi centrali inferiori e ad un' antenna fissata sul capo del paziente che percepisce le variazioni di intensità del campo magnetico. Il protocollo d'esame comprende masticazioni deliberate dal lato destro, dal lato sinistro e libere. Ognuno di questi set di masticazioni è stato ripetuto tre volte ed è stato eseguito prima con bolo molle e poi con bolo duro.

Risultati: in questo studio preliminare, sono stati eseguiti i cicli masticatori in tre pazienti affetti da malattia di Parkinson, prima e dopo l'intervento di DBS del Nucleo Subtalamico (NST) in condizioni di med-on e med-off in fase preoperatoria, ed in 6 condizioni post-intervento: med-on e med-off, stim-on e stim-off, stim-on monolaterale dx e sin. In generale, si è evidenziato un aumento dell'incoordinazione neuromuscolare e dei cicli masticatori discinetici in condizioni di med-on e di stim-on bilaterale rispetto alla condizione med-off.

Conclusioni: questo studio preliminare originale ha permesso di mettere a punto un protocollo non invasivo di analisi della masticazione per valutare l'influenza della terapia medica e della stimolazione elettrica ad alta frequenza (DBS) del nucleo subtalamico bilaterale e monolaterale che potrà essere applicato ad un grande numero di pazienti. L'analisi statistica dei risultati permetterà di migliorare le conoscenze sul ruolo del nucleo subtalamico nella masticazione e sul controllo neuromuscolare del distretto cefalico delle attuali terapie della malattia di Parkinson.

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO NELLA MALATTIA DI PARKINSON: FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE

M. Zibetti, M. Rosso, C. Azzaro, L. Rizzi, L. Castelli, M. Lanotte, L. Lopiano.

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, Italia.

Introduzione: i benefici della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (SCP-NST) nella malattia di Parkinson (MP) sono ampiamente documentati a breve termine, mentre gli studi a più lungo termine sono ancora pochi.

Obiettivi: questo studio documenta il protrarsi dell'efficacia del controllo dei sintomi motori oltre i 5 anni dopo l'intervento di stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico.

Metodi: i primi 30 pazienti consecutivi trattati con SCP-NST sono stati valutati prospetticamente, prima dell'intervento, dopo 12 mesi ed a lungo termine (media 66 mesi, range 56 - 89 mesi). La sintomatologia parkinsoniana è stata valutata in fase preoperatoria nelle due condizioni con o senza levodopa e nelle quattro condizioni con o senza stimolazione e con o senza levodopa dopo l'intervento.

Risultati: cinque anni dopo l'intervento chirurgico le attività della vita quotidiana (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) II) risultavano migliorate dalla stimolazione del NST del 30 % in condizione med-off e del 40 % in condizione med-on; la sintomatologia motoria (UPDRS III) risultava migliorata del 39 % in condizione med-off e del 56 % in condizione med-on; la gravità delle complicanze motorie risultava ridotta del 70 % ed il dosaggio di levodopa equivalente (LEDD) risultava ridotto del 45 %.

Conclusioni: il presente studio di follow-up a lungo termine conferma che il notevole miglioramento della sintomatologiamotoria osservato dopo stimolazione del nucleo subtalamico si mantiene anche 5 anni dopo l'intervento chirurgico

EFFETTI DEI VARI PARAMETRI ELETTRICI SULLA DISARTROFONIA NEI PAZIENTI PARKINSONIANI TRATTATI CON STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO: VALUTAZIONE CLINICA E FONIATRICA DI 4 PAZIENTI

E. Vannini ?, S. Coscarelli ?, S. Ramat?, L. M. Raglione?, A. Grifoni?, F. Ammannati?, P. Marini ?, S. Sorbi ?

*? Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, AOUC Careggi, Firenze,
? Unità di Foniatria, AOUC Careggi, Firenze*

Introduzione: la stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleo subtalamico (STN) riduce i sintomi motori della malattia di Parkinson (PD), ma può causare disfonìa.

Pazienti e metodi: valutiamo gli effetti dei parametri elettrici sulla disfonìa nei pazienti con PD, trattati bilateralmente con DBS in STN. Dei 6 pazienti con disturbo permanente della parola, sui 58 operati, 2 vengono esclusi: uno per demenza, uno per paralisi cordale. Vengono inclusi 4 pazienti, trattati con DBS da 49 +/- 38 mesi. La valutazione clinica e foniatrica avvengono dopo 12 ore di sospensione dei farmaci antiparkinsoniani. Per escludere alterazioni della laringe, viene eseguita una videolaringostroboscopia in DBS ON. La valutazione della parola e l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III) vengono eseguite dopo 15 minuti dal cambiamento parametrico per ogni paziente: lo stimolatore viene spento e acceso, l'ampiezza non viene modificata, la frequenza viene portata da 180 a 130 Hz, la durata dell'impulso viene portata a 60 μ s, la configurazione viene cambiata da monopolare a bipolare. Ai pazienti viene richiesto di sostenere la vocale "i" più a lungo possibile; ripetere la parola "aiuole" per 30 s; leggere un racconto. L'analisi dei parametri acustici include: frequenza fondamentale, tempo di massima fonazione, scala GIRBAS (grade, instability, roughness, breathiness, asthenicity, strain).

Risultati: i pazienti esaminati hanno normali strutture anatomiche e presentano risultati simili: la scala GIRBAS migliora con frequenza 130 Hz e durata dell'impulso 60 μ s; il tempo di massima fonazione migliora con frequenza 130 Hz, configurazione bipolare e stimolatore spento; la frequenza fondamentale peggiora con frequenza 130 Hz, durata dell'impulso 60 μ s e stimolatore spento; l'UPDRS III peggiora con configurazione bipolare e stimolatore spento.

Discussione: il trattamento con DBS causa disartria ma non disfonìa nei nostri pazienti, che mostrano un buon funzionamento laringeo ma fonastenia. Questo effetto è legato alla configurazione monopolare e alle alte frequenze.

RESTLESS LEGS SYNDROME IN COMORBIDITÀ CON EMICRANIA SENZ'AURA: UN LINK PATOGENETICO CHE COINVOLGE LA NEUROTRASMISSIONE DOPAMINERGICA?

G. Cicarelli¹, D.Cologno², V.Petretta¹, G. Tedeschi³, G. Bussonè⁴, F. d'Onofrio¹

¹U.O. Neurologia, A.O.R.N. "S.G. Moscati", Avellino;

²Neurofisiologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedali Riuniti, Foggia;

³Istituto di Neurologia, SUN, Napoli;

⁴Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

Introduzione: la Restless Legs Sindrome (RLS) è il più frequente tra i disturbi del movimento, con una prevalenza nella popolazione generale stimata intorno al 5-15%. L'esatto meccanismo fisiopatologico della malattia non è noto, ma è certo il coinvolgimento delle vie dopaminergiche, evidenziato anche dall'efficacia dei dopamino-agonisti nell'alleviare i sintomi della malattia.

Obiettivi: Metodi: abbiamo reclutato 200 pazienti affetti da diverse forme di cefalea primaria (obiettivi di questo studio sono stati la valutazione della prevalenza della RLS in una popolazione di pazienti affetti da cefalea primaria e la formulazione di ipotesi patogenetiche sulle correlazioni riscontrate.

emicrania con e senza aura, cefalea tensiva, cefalea a grappolo, "forme miste") e 120 soggetti sani di controllo, appaiati per età e sesso. Sia i pazienti che i soggetti di controllo sono stati investigati circa la presenza di RLS, idiopatica o secondaria, insonnia, comorbidity psichiatrica, alterazioni del peso corporeo.

Risultati: diagnosi di RLS è stata fatta in 44 pazienti affetti da cefalea primaria (22.4%) e in 10 soggetti di controllo (8.3%), con un *p value* di 0.002. La massima parte dei pazienti con RLS era affetta da emicrania (senz'aura: 27, con aura: 2, forme miste: 13), mentre nessun paziente con cefalea a grappolo presentava RLS. Quando alla diagnosi di emicrania si sommava la presenza di sintomi premonitori di tipo dopaminergico (sbadiglio, sonnolenza, *food craving*), la percentuale di pazienti con RLS saliva al 54%.

Conclusioni: questo studio conferma l'associazione tra emicrania e RLS, ma aggiunge che nel sottogruppo di pazienti emicranici che presenta sintomi premonitori di tipo dopaminergico, il rischio di presentare RLS in comorbidity aumenta in maniera statisticamente molto significativa. La cefalea a grappolo sembra invece inversamente correlata alla presenza della RLS e questo potrebbe essere spiegato dal coinvolgimento della melatonina, la cui secrezione risulta aumentata nella RLS e ridotta nella cefalea a grappolo.

MALATTIA PRIONICA AD ESORDIO ATIPICO CON SORDITÀ E CECITÀ CORTICALE ISOLATE

M. Di Giovanni, S. Cordera, G. Corso, E. Bottacchi

S.C. Neurologia – Ospedale Regionale “U. Parini” – Aosta

La malattia di Creutzfeld –Jakob è una rara forma di demenza a rapida insorgenza ed evoluzione, ad evoluzione fatale, inquadrabile nelle encefalopatie spongiformi, caratterizzata clinicamente da declino cognitivo, mioclono ed atassia rapidamente progressive. La diagnosi di certezza di tale malattia è autoptica, ma in vita sono suggestive le alterazioni EEG e RMN encefalo ed il riscontro della neuroproteina 14.3.3. È descritta in letteratura la presenza di rari casi di tale encefalopatia, individuati come variante di Heidenhain, che presentano come sintomatologia di insorgenza un'interessamento prevalente neurosensoriale(1). Descriviamo il caso di una signora di anni 71, con anamnesi remota muta ad eccezione di lieve ipertensione arteriosa in terapia, che ha presentato in due mesi circa ipoacusia severa progressiva sino all'anacusia, vertigini e disequilibrio (con ripetute cadute a terra) e quindi progressivo ipovisus bilaterale sino alla completa amaurosis, associate in seguito alla comparsa di atassia e declino cognitivo, senza evidenza di movimenti involontari agli arti come mioclonie. L'esame obiettivo neurologico non evidenziava segni neurologici focali ad eccezione di anacusia bilaterale e cecità corticale; non evidenti turbe dell'eloquio, presenza di confabulazione; deambulazione progressivamente atassica sino a quando l'acuità visiva lo ha permesso. Il rapido deterioramento clinico non ha permesso la valutazione neuropsicologica. Sono stati eseguiti EEG (anomalie lente marcate diffuse senza presenza di periodismi), RMN encefalo (atrofia cerebrale temporoparietale bilaterale senza alterazioni tipi alla DWI) con risultati aspecifici; la rachicentesi invece ha mostrato normale cellularità con lieve iperproteinorrachia (56 mg/dl) e positività della proteina 14.3.3 ed incremento del dosaggio della proteina tau (633 pg/ml), suggestivi per presenza di malattia prionica. In corso lo studio genetico. Clinicamente la paziente dopo il tumultuoso esordio si presenta ancora con amaurosis ed anacusia complete, confabulante e totalmente dipendente da terzi, ma senza deficit agli arti o fenomeni mioclonici. Viene discusso il caso clinico, con atipicità di esordio e dati strumentali, alla luce dei dati della letteratura (2).

Bibliografia:

Jacobs DA: Neuroophthalmol. 2001 Jun, 21(2):99-102
Kropp S: Arch. Neurol.. 1999 Jan; 56(19):55-61

DISTURBI MOTORI E DEMENZA FRONTOTEMPORALE

V. Fetoni^a, C. Bascelli^a, F. Sasanelli^a, S. Prioni^b, P. Soliveri^b, F. Girotti^b

^a Divisione di Neurologia, ASL di Melegnano

^b Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta.

Introduzione: i disturbi motori, piramidali ed extrapiramidali, nelle demenze degenerative sono associati ad un più rapido declino cognitivo e funzionale.

Obiettivo: studio osservazionale con follow up di circa 4 anni, è stato quello di indagare la frequenza e le caratteristiche dei disturbi motori nei soggetti con diagnosi clinica di demenza frontotemporale e di valutare se tali segni erano associati ad una più rapida progressione di malattia e perdita dell'autonomia funzionale.

Metodi: in 50 soggetti con diagnosi clinica di demenza frontotemporale secondo i criteri di Neary et coll, sono stati valutati i disturbi motori tenendo in considerazione aspetti quali rigidità, tremore, bradicinesia, stereotipie motorie semplici, mioclono, discinesie, segni di liberazione frontale e segni di compromissione motoneuronale; inoltre è stata somministrata l'Activity of Daily Living (ADL) per la disabilità funzionale e il Mini Mental State Examination (MMSE) per l'esame formale dello stato mentale.

Risultati: i disturbi motori, prevalentemente di tipo parkinsoniano, sono stati osservati unicamente, al follow up, in più della metà dei soggetti. Questo gruppo presentava, inoltre, una grave perdita dell'autonomia funzionale rispetto ai pazienti senza deficit motori.

Conclusione: la presenza di segni motori nella demenza frontotemporale sembra essere strettamente associata ad un più rapido declino funzionale con perdita dell'autonomia generale.

STIMOLAZIONE DEL GH CON ARGININA: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO SULLA DISFUNZIONE IPOTALAMICA NELLA COREA DI HUNTINGTON

C. Rinaldi, E. Salvatore, T. Tucci, L. Di Maio, F. Rota, A. Colao, A. Filla, G. De Michele

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica Università degli Studi di Napoli Federico II, Italy

Introduzione: i sintomi clinici della corea di Huntington (HD) sono principalmente dovuti alla progressiva morte dei neuroni GABAergici dello striato e dello strato profondo della corteccia, ma in realtà la degenerazione si estende a numerose altre aree cerebrali. È un'evidenza acquisita che l'ipotalamo sia precocemente coinvolto nella malattia.

Obiettivi: la ricerca di precoci alterazioni neuroendocrine nell' HD apre la possibilità di trovare biomarker di malattia oltre che nuovi target terapeutici. Il nostro obiettivo è esplorare la funzione ipotalamica in pazienti con HD. Qui presentiamo i risultati preliminari dello studio della risposta del GH all'infusione di arginina.

Pazienti e Metodi: otto pazienti, con diagnosi molecolare di HD, sono stati inclusi. Lo stadio di malattia è stato misurato con la scala clinica: United Huntington Disease Rating Scale (UHDRS) – sezione motoria. Il campione basale (T0) è stato prelevato a digiuno e al mattino (8 a.m.). Successivamente 30 g di arginina sono stati infusi in 30 minuti, e infine campioni di sangue venoso sono stati collezionati ogni 30' per un'ora (T30, T60, T90). I livelli sierici di GH sono stati misurati con un kit radioimmunometrico. Un picco di GH superiore a 4 mU/l, generalmente a T60, è stato considerato normale.

Risultati: abbiamo osservato un'assenza di risposta in 3 pazienti. Il picco di GH risultava presente negli altri 5 pazienti, ma ritardato in 2 (a T90). Nessuna differenza nell' Indice di Massa Corporea, durata e gravità di malattia o tono dell'umore è stata riscontrata tra i pazienti.

Conclusioni: la secrezione di GH da parte dell' ipofisi è regolata dai neuropeptidi ipotalamici GHRH (in senso stimolatorio) e somatostatina (in senso inibitorio). L'arginina, attraverso l'inibizione dei neuroni serotoninergici, aumenta le concentrazioni di GH sierico nella popolazione normale. Pochi studi, antecedenti alla scoperta del gene, hanno investigato la risposta del GH dopo stimolo nei pazienti HD, mostrando una risposta esagerata. In contrasto con questi risultati, i nostri dati mostrano un'assenza di risposta nel 38% dei pazienti e una risposta ritardata nel 25%. Questi dati suggeriscono un coinvolgimento subclinico dell'ipotalamo della corea di Huntington.

TRISMA ED IPEREXPLEXIA IN ENCEFALOPATIA DEL TRONCO ANTI – GQ1B POSITIVA

M. Coletti Moja, B.Ferrero, M. Giannelli, F. Celotto, C. Favarato, L. Durelli

SCDU di Neurologia, Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano

Introduzione: l'iperekplexia Sintomatica in pazienti adulti è una condizione clinica relativamente rara, documentata per lo più in patologie del tronco encefalico. Presentiamo il caso di un uomo di anni 61 che presenta un esordio subacuto in alcuni giorni di disartria e disfagia, lentamente progressivi fino ad una evidente disartria per trisma dei masseteri e con successivo esordio di iperekplexia alla stimolazione tattile.

Caso Clinico: in anamnesi nulla di rilevante eccetto un'infezione da Herpes Zoster frontale nel 2003 con possibile recidiva un mese circa prima dell'esordio dei sintomi descritti, con algie e bruciori al rachide cervicale, con irradiazione all'arto superiore sinistro trattata con terapia antivirale e con risoluzione del quadro clinico. EON alla prima osservazione clinica: assenti deficit di forza segmentaria ai 4 arti ma impossibilità ad andare a toccarsi la nuca con la mano per eccessiva contrazione dei trapezi, sternocleidomastoidei e paraspinali cervicali (con difficoltà a ruotare il capo nelle posizioni estreme dx e sin). Disartria con contrazione continua dei masseteri (trisma); non deficit V-VII e XII n.c.; non atrofie linguali ma impossibilità di protrudere la lingua lateralmente oltre l'arcata dentaria bilateralmente. Disfagia per i cibi liquidi. Iperexcitabilità con evidenza di contrazioni della muscolatura del volto ed elevazione delle spalle e di retrazione della testa per stimolo tattile a livello della punta del naso ed evocando il riflesso masseterino. Assenza di mioclonie spontanee e di azione. Concomitante labilità emotiva non presente in precedenza. Ematochimici nella norma solo con lieve incremento di CPK all'ingresso (200-208 U/L). Ferritinemia aumentata (424 ng/mL) con sideremia normale e lieve riduzione di transferrina (189 mg/dL), lieve deficit di folati (6,2 ng/mL). Screening immunoreumatologico di norma con positività per ASMA (1/160) Anticorpi anti-GAD: negativi, markers neoplastici: negativi, bassa positività anticorpale per anti-GQ1b (1/400). Esame liquor: pleiocitosi linfo-monocitaria (8 GB) con proteinorachia e screening virale di norma. Isoelettrofocusing e dosaggio Ab anti-SNC nel liquor normali. RMN encefalo + cervicale e Scintigrafia cerebrale con DaTSCAN nella norma, PET Total Body negativa. Le registrazioni EMG con stimolo elettrico mentale hanno evidenziato la comparsa di burst di lunga durata nello scm seguito dal deltoide ed assenti nel tibiale anteriore; blink Reflex con iperexcitabilità della risposta R2 a destra. La stimolazione ripetitiva sia a 3 Hz che a 30 Hz non ha evidenziato variazioni dei cMAP. EEG con Back-averaging negativo. SEP agli arti superiori registrazione a 1 Hz con complessi corticali di elevata ampiezza (al limite a dx. per essere definiti "giganti"). I riflessi a lunga latenza hanno mostrato una LLR I a 30 ms

con LLRII nei limiti.. Potenziali evocati motori: normale il tempo di conduzione motoria centrale.

Conclusioni: il paziente è stato inizialmente trattato con Ig anti tossina tetanica e successivamente, alla luce della bassa positività degli anti-GQ1b, con ciclo di IVIg 30 g/die un'iniziale miglioramento clinico con il paziente che è stato in grado di toccarsi la nuca con la mano e riesce a protrudere la lingua oltre l'arcata dentaria. Inoltre è stata introdotta terapia con Baclofen 50 mg e Clonazepam 2 mg die tuttora in corso. Riteniamo che il quadro clinico descritto con trisma ed iperekplexia acquisita possa essere causato da un'Encefalopatia del tronco con decorso benigno (virale?, variante Miller-Fisher?). Non è stato possibile effettuare l'analisi per la mutazione del gene GLRA1 (forma sporadica ad esordio tardivo?). Nel follow-up verrà valutato sia il beneficio clinico nel tempo che l'evoluzione dei dati neurofisiologici.

MIGLIORAMENTO DEL QUADRO DI RM ENCEFALO DOPO TERAPIA CHELANTE IN UN PAZIENTE AFFETTO DA MORBO DI WILSON AD ESORDIO PSICHIATRICO

M.Gennuso¹, M.Crispino², F.Brusaferri¹, A.Cagnana¹, E. D'Adda¹, F. Locatelli¹, MT Ferrò¹, T.Riccardi¹

¹U.O. Neurologia, Ospedale Maggiore di Crema;

²Sezione di Neuroradiologia, Unità Operativa di Radiologia, Istituti Ospitalieri di Cremona;

Introduzione: il Morbo di Wilson (WD) è una malattia genetica, caratterizzata da un'alterazione del metabolismo del rame con suo successivo accumulo in vari organi, in particolare fegato e cervello. Il quadro clinico all'esordio è generalmente caratterizzato dalla combinazione di segni e sintomi riferibili in particolare ad una disfunzione epatica, psichiatrica e/o neurologica. Un terzo dei pazienti, può presentare all'esordio solo manifestazioni psichiatriche e il non considerare la WD tra le cause probabili può determinare una prognosi sfavorevole per il ritardo nel trattamento chelante.

Obiettivo: un paziente affetto da WD con esordio prevalentemente psichiatrico, dopo terapia chelante ha mostrato miglioramento clinico e neuroradiologico.

Metodi: un maschio, di nazionalità rumena, di 23 anni ha sviluppato apatia, ritiro sociale, e deterioramento cognitivo successivamente associati ad allucinazioni visive e deliri di tipo persecutorio trattati con terapia antipsicotica che ha determinato l'insorgenza di una severa sindrome di tipo extrapiramidale. La rivalutazione diagnostica del paziente ha evidenziato livelli ridotti di ceruloplasmina e del rame sierico ed un incremento del rame urinario nelle 24 ore. La Risonanza Magnetica (RM) cerebrale ha mostrato: moderata atrofia dei gangli della base e della corteccia, iperintensità di segnale bilaterale e simmetrica a livello del putamen nelle sequenze Spin Echo T2 pesate e FLAIR ed alterazione di segnale analoga a livello della corteccia e della sostanza bianca sottocorticale del giro frontale superiore bilateralmente (maggiore a destra), .Posta diagnosi di Malattia di Wilson, il paziente è stato trattato con penicillamina.

Risultati: dopo tre mesi il paziente ha presentato un miglioramento del quadro clinico e soprattutto neuroradiologico nei successivi controlli di RM Encefalo, con scomparsa delle lesioni ipointense.

Conclusioni: la diagnosi precoce di WD in pazienti ad esordio prevalentemente psichiatrico consente di iniziare rapidamente il trattamento chelante con netto miglioramento della prognosi sia dal punto di vista clinico che neuroradiologico.

SINDROME COREICA PRECEDUTA DA DISTONIA CERVICALE. DESCRIZIONE DI UN CASO DI DIFFICILE INQUADRAMENTO

V. Toni, A. Vasquez, G. Trianni

U.O.C. Neurologia – P.O. “F. Ferrari” Casarano (LE)

Introduzione: la corea è un disturbo del movimento relativamente comune. Riconosce spesso cause genetiche, ma più volte non è legata a fattori ereditari (cause vascolari, autoimmunitarie, infettive, farmaci, tireotossicosi, gravidanza). Occasionalmente non è possibile stabilirne l'eziologia.

Obiettivi: descriviamo il caso di una paziente con sintomatologia coreica, il cui inquadramento diagnostico è tuttora non chiarito.

Caso Clinico: Donna di 48 aa.. A 25 aa., alcuni mesi dopo un aborto, insorgenza di deviazione coatta del capo verso dx (senza dolore), trattata per anni per “torcicollo”. Da 5 aa. movimenti coreici del capo, muscolatura mimica, tronco ed arti superiori, ingravescenti. Giunsa all'osservazione recentemente, in terapia con tiapride (inefficace). Anamnesi familiare, fisiologica, farmacologia, patologica remota: ad 11 aa. trauma AS dx, con residua limitazione funzionale. Null'altro. EON: movimenti coreici, subcontinui, del capo, della lingua e della muscolatura mimica, movimenti coreici di minore intensità del tronco ed arti superiori; concomitano posture distoniche del distretto cervicale e dell'AS dx; sfumato impaccio motorio mano dx; disfonìa; cognitivamente integra.

Risultati:

Es. ematochimici di routine, funzionalità tiroidea, RMN encefalo: **nella norma.**

Analisi genetica: **negativa.**

Tests reumatologici, auto-anticorpi: **negativi**

Cupremia, cupruria, ceruloplasmina, CPK, LDH, markers neoplastici: **negativi**

Terapia con Olanzapina 10 mg/die e Clonazepam 1,5 mg/die con beneficio.

Conclusioni: i dati emersi non permettono un inquadramento del disturbo. Assenza di familiarità, di precedenti infettivi, di disturbi cognitivo - comportamentali, di crisi epilettiche, lunghissima storia clinica, negatività delle indagini clinico - strumentali e genetiche, età di esordio, consentono di escludere M. di Huntington, altre coree ereditarie, M. di Wilson, nonché forme autoimmunitarie, vascolari, da farmaci, infettive, da tireotossicosi. Nonostante l'esordio successivo all'aborto, i dati anamnestici e biochimici non confermano l'ipotesi di correlazione con la gravidanza.

È interessante, a nostro avviso, la concomitanza con manifestazioni distoniche, anche preesistenti alla corea, descritte già nell'Huntington o nel Wilson, patologie, per quanto emerso, escluse.

RUOLO DEI MARCATORI LIQUORALI NELLA DIAGNOSI PRECOCE DELLE DEMENZE: VALUTAZIONE CLINICO-BIOLOGICA IN UN GRUPPO DI PAZIENTI AFFETTI DA MILD COGNITIVE IMPAIRMENT CON FOLLOW-UP A QUATTRO ANNI

M. Peducci, A. Lanari, C. D'Amore, C. Padiglioni, S. Mastrocola, C. De Carlo, P. Calabresi, L. Parnetti

Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia

Introduzione ed obiettivi: la valutazione combinata dei livelli liquorali di beta amiloide 1-42 (A β 42), proteina tau totale (t-Tau) e tau fosforilata (p-tau) aumenta l'accuratezza diagnostica nelle demenze e permette una diagnosi precoce della malattia di Alzheimer (AD). Abbiamo valutato i livelli liquorali di questi tre marcatori in una serie consecutiva di pazienti affetti da mild cognitive impairment (MCI) afferiti presso il nostro Centro Disturbi della Memoria e seguiti con un follow-up di quattro anni.

Metodi: nel periodo gennaio 2001 - giugno 2003 sono stati valutati 285 pazienti consecutivi affetti da disturbi della memoria. Dei 180 sottoposti a rachicentesi per il dosaggio di A β 42, t-Tau e p-tau (Innogenetics, Gent, Belgium), 71 erano affetti da MCI. Sono stati esclusi pazienti con deterioramento cognitivo secondario ad altre cause (vascolare, metabolica, etc.). I pazienti sono stati quindi seguiti per quattro anni con controlli clinici annuali.

Risultati: dopo quattro anni il 45% dei pazienti affetti da MCI ha sviluppato un quadro di demenza (converter-MCI), di cui 69% AD; 16% demenza frontotemporale; 6% demenza a corpi di Lewy; 6% paralisi sopranucleare progressiva; 3% degenerazione cortico-basale. Il 65% dei converter-MCI ha presentato valori patologici di almeno due dei tre marcatori liquorali. Dei pazienti MCI con evoluzione verso AD, il 71% aveva almeno due marcatori patologici e nel 78% la p-tau era patologica. Di essi, il 64% ha sviluppato la malattia entro il primo anno di follow-up. Nessuno dei non-converter MCI ha presentato valori patologici di p-tau.

Conclusioni: i nostri dati confermano che, in un setting clinico relativo a pazienti con MCI, la diagnostica liquorale presenta un elevato valore predittivo di conversione a demenza; il rischio più alto di tale conversione è nel primo anno. Infine, la p-tau rappresenta il marcatore più specifico di conversione ad AD.

VARIABILITÀ FENOTIPICA IN UN CASO DI PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA FAMILIARE

V. Cardinali, C. dell'Aquila, L. Mascolo, R. Mastronardi, M. de Mari, G. Iliceto, P. Lamberti

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche Università degli Studi di Bari

Introduzione: la Paralisi Soprannucleare Progressiva (PSP) è una malattia neurodegenerativa sporadica appartenente al gruppo delle taupatie. In letteratura sono riportate forme familiari di PSP in associazione a mutazioni di geni diversi.

Presentiamo una famiglia con PSP a verosimile trasmissione autosomica dominante di cui 2 membri afferiscono al nostro ambulatorio.

Pazienti: il primo caso si presentava all'età di 62 anni con impoverimento dell'eloquio e modificazioni della personalità seguiti da comparsa di instabilità posturale e cadute precoci. Successivamente il paziente sviluppava oftalmoparesi, disartria, disfagia, parkinsonismo rigido acinetico a prevalente espressione assiale e deterioramento cognitivo di grado moderato-severo associato ad un peggioramento del quadro psichico. All'età di 70 anni il paziente è costretto per la maggior parte del tempo in sedia a rotelle.

Il secondo caso, fratello del probando, presentava un quadro di parkinsonismo rigido acinetico asimmetrico con incostante componente tremorigena esordito all'età di 64 anni. Nei primi anni di malattia il paziente presentava buona risposta alla terapia sia con dopaminoagonisti che con L-dopa. A 4 anni dall'esordio comparivano instabilità posturale e rare cadute associate ad accentuazione del quadro rigido acinetico. Nell'anno successivo si associavano alterazioni della personalità, labilità emotiva, deficit dell'oculomozione, disartria e disfagia. Nel tempo peggioramento del quadro cognitivo-comportamentale e motorio. All'età di 75 anni il paziente è ancora in grado di deambulare ma con difficoltà e con necessità di appoggio. Anche la madre dei due pazienti era affetta da parkinsonismo.

Discussione: in accordo con la letteratura nella famiglia su descritta vi è una variabilità fenotipica della PSP. Secondo la classificazione recentemente proposta da Williams il primo caso può essere inquadrato come Sindrome di Richardson, mentre il secondo come PSP-Parkinsonism. Oltre all'individuazione delle diverse mutazioni geniche responsabili dei casi familiari di PSP è importante cercare di comprendere i meccanismi che ne determinano la diversa espressione clinica.

QUADRO CLINICO DI PARKINSONISMO PLUS, CON CARATTERISTICHE OVERLAPPING MSA-PSP

A. Dalla Libera*, Emanuela Pasin**

*ULSS N. 4 "Alto Vicentino" Regione Veneto

**IPAB "La Pieve" Breganze (VI)

Introduzione: si tratta di un uomo nato nel 1941 che dal 2005 soffre di incoordinazione visuo-spaziale, rallentamento psicomotorio e sindrome parkinsoniana ad esordio unilaterale sinistro e ben presto bilaterale. Il paziente presenta clinicamente instabilità posturale con anteropulsione e frequenti cadute in avanti, aprassia della marcia, urgency urinaria, Motilità Oculo Estrinseca intercisa in tutte le direzioni ma non abolita, profilo cognitivo integro ad eccezione di spiccata aprassia.

Obiettivo: lo studio è la precisazione del carattere atipico, clinicamente overlapping tra forme cliniche distinte, di questo caso di Parkinsonismo Plus.

Materiali e metodi: nel 2005 ha eseguito SPECT DaT SCAN che evidenziava netta ipoattività dello striato, prevalente a destra.

Nel 2007 ha eseguito SPET encefalo di flusso (difetto di perfusione ai lobi parietale e temporale in particolare a destra) e SPECT IBZM (compromissione post-sinaptica del sistema dopaminergico).

Il paziente è in regolare follow up clinico, neurologico e neuropsicologico; è trattato con terapia farmacologica, riabilitativa e con supporto psicologico allargato alla famiglia.

Risultati: la terapia con LevoDopa, inizialmente efficace, ha poi dato effetti distonici; ora è in terapia con rasagilina ed amantadina.

Il quadro clinico, in rapido progress, integra i caratteri di un Parkinsonismo senza deficit cognitivo a parte spiccata aprassia in particolare della marcia.

Conclusioni: per quanto il profilo del metabolismo cerebrale integri abbastanza bene le caratteristiche di una forma MSA, la spiccata aprassia della marcia, le ripetute cadute a terra (in avanti) e la compromissione importante della MOE, in particolare nelle direzioni verticali, puntualizza un overlapping clinico, e probabilmente di neuropatologia molecolare, tra MSA e PSP

STUDIO CLINICO - EPIDEMIOLOGICO DELLA PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA

S. Zambito Marsala, M. Gioulis, L. Capus

Ospedale San Martino Belluno - neurologia, Clinica Neurologica Università degli Studi di Trieste

Introduzione: la Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP) è una tauopatia la cui diagnosi di certezza richiede l'evidenza istologica di accumuli endocellulari di neurofilamenti (NFTs) con una distribuzione precisa e criteri clinici probabilistici (NINDS-SPSP diagnostic criteria).

Materiale e Metodi: abbiamo valutato retrospettivamente 11 pazienti (6 maschi e 5 femmine) affetti da PSP secondo i criteri NINDS -SPSP. Questi soggetti sono stati studiati clinicamente, mediante esami strumentali (RM encefalo, SPECT cerebrale di perfusione, movimenti saccadici) e tramite test di responsività farmacologica.

Risultati: il sintomo di esordio era in 6 casi instabilità posturale con improvvise cadute a terra, in 4 casi ipertonìa plastica segmentaria e bradicinesia e in 1 caso disfasia. Il quadro clinico conclamato era caratterizzato da disturbi della MOE, "facies attonita", disturbi a carico del distretto bulbare, bradicinesia con ipertonìa plastica della muscolatura assiale in estensione inoltre difficoltà dell'apertura degli occhi (3 pazienti), impossibilità nella chiusura delle palpebre (1 paziente), freezing della marcia (1 paziente), segni cerebellari (2 pazienti), minzione imperiosa (1 paziente). Alla RMN encefalo in tutti era presente aumento di ampiezza delle cisterne della base e degli spazi subaracnoidei periencefalici, in 2 atrofia del tetto del mesencefalo, alla SPECT cerebrale (di per fusione) coinvolgimento della corteccia frontale. Lo studio dei movimenti saccadici mostrava movimenti di ampiezza conservata ma con inseguimento della mira frammentata ed intrusioni nistagmiformi nella fissazione. Il MMSE medio era di 27. solo tre pazienti hanno risposto al test in acuto con levodopa.

Discussione e conclusioni: la PSP rimane una malattia ancora poco nota e sotto-diagnosticata anche nell'ambito specialistico. la diagnosi rimane prevalentemente clinica, con supporto strumentale di RM, SPECT con i beta CIT e test neuropsicologici (valutazione delle funzioni fronto-temporali). La mancanza di un trattamento farmacologico adeguato non è una ragione sufficiente per non fare diagnosi precoce e specifica di malattia.

I FARMACI DOPAMINERGICI POSSONO INDURRE RAPIDE E RILEVANTI PERDITE DI PESO IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

A. Cannas, P. Solla, G.L. Floris, E. Costantino, M. Solla, R. Aste, P. Tacconi, M.G. Marrosu

Clinica Neurologica, Università di Cagliari

Background: il ruolo giocato dalle vie e dai recettori dopaminergici nelle variazioni di peso corporeo è un problema aperto di grande rilevanza scientifica. È noto che farmaci ad azione anti-dopaminergica, quali gli antipsicotici causano frequentemente incrementi ponderali. Diversamente, il ruolo svolto dai farmaci pro-dopaminergici sul peso corporeo non appare scontato a priori. Infatti, un importante incremento ponderale è stato descritto in parkinsoniani trattati con pramipexolo, un agonista D3, mentre, al contrario, studi clinici e di ricerca di base hanno ben documentato che dopamino-agonisti D1/D2 ergot-derivati possono indurre significative perdite di peso in pazienti con iperprolattinemie, obesità, diabete mellito di tipo II, ed altre condizioni cliniche (Korner J et al, 2003).

Pazienti/metodo/risultati: presentiamo 10 pazienti parkinsoniani, che dopo introduzione o incremento di un farmaco dopaminergico sono andati incontro a rapidi e severi cali ponderali (RSCP) variabili da 7 a 15 Kg (media:10) in un lasso di tempo variabile tra 3-7 mesi, assolutamente non correlabili con l'uso di altri farmaci, modificazioni della qualità e/o quantità degli alimenti, patologie neoplastiche, disordini endocrino-metabolici e/o modificazioni della quantità e della qualità dell'attività motoria giornaliera. Si tratta di 6 femmine e quattro maschi che all'insorgenza di RSCP presentavano: età media di 52.8 (range: 38-72); disabilità motoria media secondo Hoehn/Yahr 2.4 (II-IV); media di anni di terapia dopaminergica 4.5 anni (range: 3-8). Il 60% presentava fluttuazioni motorie indotte da L-dopa, il 40% una ipersessualità compulsiva. In quattro pazienti il calo ponderale ha fatto seguito all'introduzione di carbegolina (dosaggio medio 5,5 mg/die); in 5 ad un incremento di levodopa/carbidopa o levodopa/benserazide (media 300/75 mg), ed in un solo paziente ad introduzione di un D3 agonista (pramipexolo, 4,2 mg).

Discussione: spiegare esaurientemente con quali modalità farmaci pro-dopaminergici possano produrre effetti opposti sul peso corporeo è impresa ardua. Considerata la rarità dei due eventi, tuttavia, è necessario ammettere che questi soggetti siano portatori di peculiarità biologiche particolari. Se da un lato, tuttavia, l'incremento ponderale in pazienti trattati con D3 agonisti appare di più facile interpretazione, essendo correlato con comportamento alimentare compulsivo, che richiama direttamente in causa "the dopaminergic and opiodergic reward system of the brain, that is critical for survival since they provide the pleasure drives for eating, love and reproduction (Coming and Blum, 2000), di interpretazione fisiopatologica del tutto differente appare la RSCP dei nostri pazienti. Diversi studi documentano

che gli agonisti dopaminergici D1/D2 ergot derivati, la cabergolina e le bromocriptina in particolare, inducono una RSCP e migliorano i disordini iperprolattinemici nell'uomo e normalizzano gli incrementi ponderali, l'iperfagia, l'iperglicemia e l'iperlipidemia in topi geneticamente obesi ob/ob ed in altre varietà di modelli animali (Bina and Cincotta, 2000). Evidenze sperimentali mostrano che gli agonisti ergot D1/D2 possono avere un'azione centrale correggendo anomalie funzionali dell'asse neuro-endocrino e riducendo il tono simpatico e parasimpatico, che gioca un importante ruolo nella patogenesi dell'obesità, resistenza insulinica e diabete.

Bibliografia.

- Korner J et al, Obesity Research. 2003,11, 2: 311-312.
Comings DE, Blum K., Prog Brain Res.2000; 126:325-41.
Bina KG, Cincotta AH. Neuroendocrinology, 2000; 71: 68-78

L'AGONISTA PPAR-GAMMA ROSIGLITAZONE PREVIENE LA DEGENERAZIONE DEI NEURONI DOPAMINERGICI E I DEFICIT COMPORTAMENTALI IN UN MODELLO CRONICO DI MALATTIA DI PARKINSON NEL TOPO

A.R. Carta, N. Schintu, L. Frau, E. Carboni

Dipartimento di Tossicologia – Università di Cagliari

Il rosiglitazone è un farmaco antidiabetico con attività agonista per il recettore “peroxisome proliferator-activated gamma” (PPAR- γ). Attraverso una modulazione della risposta neuroinfiammatoria, gli agonisti PPAR- γ potrebbero svolgere una azione positiva nelle malattie neurodegenerative. Nel presente studio la efficacia del rosiglitazone nei deficit comportamentali, nella degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera compacta (SNc) e nella neuroinfiammazione, sono stati testati in un modello progressivo di malattia di Parkinson nel topo, ottenuto attraverso la somministrazione cronica di 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (25 mg/kg 2 volte alla settimana per 5 settimane) associato all'inibitore della clearance probenecid (250 mg/kg) (MPTP/p).

Topi C57Bl/6J trattati con MPTP/p, mostrano sintomi tipici della malattia, quali deficit motori e olfattivi, rivelati dal test di attraversamento della rampa e da un test olfattorio. I deficit comportamentali sono associati alla degenerazione parziale dei neuroni positivi alla tirosina idrossilasi (TH) nella SNc, e a una diminuzione dei livelli di dopamina (DA), acido 3,4-diidrossifenilacetico (DOPAC) e mRNA per il peptide dinorfina nel caudato-putamen (CPu). Inoltre, una intensa reazione neuroinfiammatoria è presente nella SNc e CPu, caratterizzata da risposta microgliale e astrogliale, rivelata dalla aumentata immunoreattività per il CD11b e GFAP rispettivamente. Il rosiglitazone, somministrato in associazione all'MPTP/p, previene completamente i deficit motori e olfattivi e la perdita dei neuroni TH-positivi nella SNc. Nel CPu, il rosiglitazone contrasta parzialmente la diminuzione dei livelli di DA, mentre previene totalmente la diminuzione di DOPAC e dinorfina. Inoltre, il rosiglitazone inibisce completamente la risposta microgliale indotta dall'MPTP/p nella SNc e CPu, ma non la risposta astrogliale, parzialmente inibita nella SNc.

I dati del presente studio mostrano che il rosiglitazone previene la degenerazione dei neuroni dopaminergici indotta dall'MPTP/p, suggerendo la inibizione della risposta microgliale quale meccanismo neuroprotettivo. I risultati preclinici, ottenuti in un modello progressivo di malattia di Parkinson nel topo, supportano l'uso degli agonisti PPAR- γ come nuova terapia antinfiammatoria finalizzata ad arrestare la progressione della malattia.

ALTERAZIONI NEUROCHIMICHE E FUNZIONALI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE IN UN MODELLO ANIMALE DI MALATTIA DI PARKINSON

E. Blandini¹, B. Balestra², G. Levandis¹, M. Cervio², R. Greco¹, C. Tassorelli¹, M. Colucci², M. Faniglione², G. Nappi^{1,3}, M. Tonini²

¹*Centro Ricerca Interdipartimentale Malattia di Parkinson, IRCCS C. Mondino, Pavia;*

²*Dip. di Scienze Fisiologiche e Farmacologiche, Università di Pavia;*

³*Università di Roma "La Sapienza", Roma*

Introduzione: nella malattia di Parkinson (MP), la tipica sintomatologia motoria si associa spesso a sintomi non motori che coinvolgono il tratto gastrointestinale, quali stipsi e disturbi legati ad alterazioni dello svuotamento gastrico. Tali manifestazioni peggiorano ulteriormente la qualità di vita del paziente e possono interferire, come nel caso delle alterazioni dello svuotamento gastrico, col corretto assorbimento della L-Dopa, riducendone l'efficacia. I disturbi della motilità gastrointestinale possono comparire in fase molto precoce di malattia, o addirittura prima dell'esordio dei sintomi motori, al punto da essere indicati come possibili segni pre-clinici della MP.

Obiettivi: per approfondire alcuni aspetti di questo fenomeno, al momento ancora poco studiato, abbiamo esaminato le alterazioni neurochimiche e funzionali del tratto gastrointestinale in un modello classico di MP (6-idrossidopamina, 6-OHDA).

Metodi: lo studio è stato effettuato su ratti Sprague-Dawley maschi; gli animali hanno ricevuto una iniezione stereotassica di 6-OHDA o di sol. fisiologica (controlli) nella via nigro-striatale, seguita da un monitoraggio di 4 settimane per la valutazione della produzione fecale. Al termine delle 4 settimane gli animali sono stati sacrificati e sono state eseguite le seguenti determinazioni: 1) valutazione immunostochimica del danno nigrostriatale mediante staining per l'enzima tirosina idrossilasi; 2) studio dell'attività peristaltica in segmenti di colon isolati; 3) mappaggio immunostochimico delle sotto-popolazioni neuronali del plesso mioenterico.

Risultati: gli animali con lesione nigrostriatale hanno mostrato una riduzione marcata della produzione di feci rispetto agli animali di controllo (-70%), associata ad una ridotta efficienza dell'attività peristaltica. L'analisi immunostochimica ha inoltre evidenziato una riduzione significativa dei neuroni mioenterici nitrergici (NOS-positivi) negli animali lesionati, limitatamente alla regione dell'ileo distale.

Conclusioni: i risultati indicano come la denervazione dopaminergica nigrostriatale si associ ad alterazioni funzionali e neurochimiche del tratto gastrointestinale chiaramente riconducibili a quanto si osserva nel paziente, rinforzando l'ipotesi di un substrato comune alle alterazioni centrali e periferiche che caratterizzano la MP.

EFFETTI NEUROTROFICI DEI FARMACI AGONISTI PREFERENZIALI D3 SUI NEURONI MESENCEFALICI: IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE PER LA MALATTIA DI PARKINSON

G. Collo, S. Zanetti, A. Gregorini, C. Missale, P.F. Spano

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Sezione di Farmacologia, Istituto Nazionale di Neuroscienze, Università degli Studi di Brescia.

Studi clinici eseguiti in pazienti affetti da malattia di Parkinson, trattati con farmaci agonisti dopaminergici, hanno suggerito che sono in grado di produrre un rallentamento nella progressione della malattia. Tale miglioramento è stato prevalentemente attribuito all'effetto neuroprotettivo sui neuroni dopaminergici della Substantia Nigra. Più recentemente è stato suggerito che trattamenti con questi farmaci possano produrre anche effetti neurotrofici che compenserebbero la neurodegenerazione propria della malattia. Il presente studio è stato dedicato al ruolo dei recettori D3 espressi a livello somato-dendritico sui neuroni dopaminergici della SN nella mediazione degli effetti neurotrofici prodotti dagli agonisti dopaminergici. È stato messo a punto un metodo di coltura di neuroni dopaminergici isolati dal mesencefalo embrionale di topo atto ad ottenere colture neuronali pure. Le cellule mesencefaliche sono state trattate con gli agonisti dopaminergici quinpirolo e 7-OH-DPAT o con l'agonista indiretto anfetamina. Dopo tre giorni dal trattamento l'esame morfometrico computerizzato dei neuroni tirosina idrossilasi (TH) positivi ha indicato un aumento significativo e dose-dipendente della lunghezza massima dei dendriti e del numero dei dendriti primari accompagnato ad un aumento della captazione di [³H]-DA. Inoltre si è osservato un aumento del 50% del numero di neuroni TH+ suggerendo anche una induzione della neurogenesi. Questi effetti sono stati inibiti pretrattando le colture con SB-277011-A, un antagonista selettivo del recettore D3. Inoltre il trattamento con quinpirolo e 7-OH-DPAT induceva un aumento della fosforilazione di ERK che veniva antagonizzata dal pretrattamento con SB-277011-A o con l'inibitore della fosfatidilinositolo-3 chinasi Ly294002, confermando il ruolo del recettore D3 e della via del fosfatidil inositolo-3 chinasi. I dati ottenuti contribuiscono alla comprensione degli effetti neurotrofici dei farmaci agonisti dopaminergici sui neuroni dopaminergici mesencefalici e sottolineano il ruolo preferenziale del recettore D3 suggerendo un'interpretazione del meccanismo d'azione dei composti usati nel trattamento della malattia di Parkinson.

ETERODIMERIZZAZIONE TRA RECETTORI DOPAMINERGICI D1 E D3: IMPLICAZIONI FUNZIONALI E FARMACOLOGICHE

*Chiara Fiorentini, Chiara Busi, PierFranco Spano, Cristina Missale
Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Università di Brescia, Viale Europa
11, 25123 Brescia*

INTRODUZIONE. I recettori per la dopamina, come molti recettori a sette domini transmembrana, interagiscono in modo selettivo con altri recettori costituendo complessi eterodimerici con proprietà farmacologiche e funzionali peculiari. Nelle aree limbiche i recettori D1 (D1R) e D3 (D3R) sono co-espressi e funzionalmente correlati. Inoltre alterazioni funzionali a carico di entrambi questi recettori sono state descritte in diversi modelli sperimentali di malattia di Parkinson e di discinesie da L-DOPA. Queste osservazioni suggeriscono che il D1R e il D3R potrebbero formare un complesso eterodimerico rilevante per i disturbi del movimento.

OBIETTIVI. L'obiettivo di questo studio è di valutare se i D1R e D3R formano un complesso eterodimerico e di determinarne le proprietà farmacologiche e funzionali.

METODI. Lo studio è stato condotto utilizzando la co-immunoprecipitazione nello striato di ratto e la BRET in sistemi di cellule transfettate. Le caratteristiche funzionali del complesso sono state determinate valutando la formazione di cAMP, il traffico cellulare in studi di immunofluorescenza e le caratteristiche farmacologiche in studi di binding radiorecettoriale.

RISULTATI E CONCLUSIONI. I risultati hanno dimostrato che i D1R e D3R formano un complesso eterodimerico costitutivo sia nello striato che in cellule transfettate. Questa interazione influenza i meccanismi di trasduzione del segnale e il traffico cellulare di entrambi i recettori. In particolare la stimolazione del D3R nel complesso D1R/D3R aumenta la potenza della dopamina nello stimolare l'adenilico ciclasi tramite il D1R e aumenta l'affinità della dopamina per il D1R. Inoltre, l'interazione D1R/D3R altera i meccanismi di internalizzazione di entrambi i recettori. Il complesso D1R/D3R trasloca infatti al citoplasma solo in risposta alla stimolazione contemporanea dei due siti recettoriali. L'identificazione del complesso D1R/D3R non solo potrebbe permettere di comprendere meccanismi fisiologici e fisiopatologici finora sconosciuti, ma potrebbe porre le basi per lo sviluppo di farmaci innovativi.

STUDIO DELLE COMPONENTI DI MEMBRANA DI UN PUTATIVO CANALE MITOCONDRIALE LEGATO ALLA MORTE CELLULARE IN UN MODELLO ANIMALE DI MALATTIA DI PARKINSON

L. Bonanni¹, P. Zhang², H. Li², S. Dworetzky³, J. Hickman⁴, V. Gribkoff³, A. D'andreagiovanni¹, P. Tocco¹, R. Carnoso¹, E. Iorio¹, A. Tomas¹, E. A. Jonas², M. Onofri¹.

¹*Univ. G. d'Annunzio-Chieti, Chieti, Italy;*

²*Dept Intrnl. Med., Yale Univ., New Haven, CT;*

³*Knopp Neurosciences, Pittsburgh, PA;*

⁴*Inst. de Recherches Servier, Croissy sur Sienna, France*

Introduzione: i canali ionici mitocondriale sono importanti per le funzioni cellulari fisiologiche come il rilascio di metaboliti nel citosol. Questi canali ionici possono giocare un ruolo chiave nell'apoptosi. Alcune proteine della famiglia BCL-2 formano nella membrana mitocondriale esterna dei canali che contribuiscono alla morte cellulare, ma il meccanismo con cui svolgono questa funzione e con cui vengono attivati è poco conosciuto. KNS-760704 [R(+)]Pramipexole] possiede proprietà citoprotettive che possono coinvolgere le funzioni mitocondriali.

Metodi: per studiare i canali ionici mitocondriali, abbiamo isolato i mitocondri dalle aree corticali e sottocorticali di cervelli di ratto e abbiamo registrato l'attività dei loro canali ionici con tecniche di registrazione organelle-attached patch clamp.

Risultati: abbiamo registrato attività associata con la "mitochondrial permeability transition" aggiungendo calcio al perfusato. L'attività canalare è stata attivata e poi reversibilmente inibita da KNS-760704. Per testare se KNS-760704 inibisse un canale mitocondriale attivato durante la morte cellulare, abbiamo fatto delle registrazioni da mitocondri isolati da cervelli di ratti iniettati con un inibitore del proteasoma (PSI). L'iniezione di PSI nei ratti produce un disordine del movimento simile alla malattia di Parkinson e produce modificazioni dei livelli di metaboliti della dopamina. I mitocondri isolati dai ratti iniettati con PSI hanno mostrato un'attività canalare aumentata rispetto ai controlli, e l'attività è stata inibita da KNS-760704. Poiché proteine della famiglia BCL-2 possono regolare l'attività canalare della membrana mitocondriale esterna, abbiamo esposto i mitocondri isolati dagli animali trattati con PSI a KNS-760704 seguito dall'inibitore di BCL-xL, ABT-737. L'attività di canale che era stata inibita reversibilmente da KNS-760704 è stata anche attenuata da ABT-737, suggerendo che BCL-xL si trova nel complesso canalare inibito da KNS.

Conclusioni: studi successive chiariranno se il complesso canalare associato a con il disordine del movimento nel ratto si estende su entrambe le membrane mitocondriali interna ed esterna, e se è responsabile della morte cellulare nei neuroni sottocorticali.

LA MALATTIA DI PARKINSON NEI PAZIENTI PORTATORI DI MUTAZIONI SUL NUOVO GENE GIGYF2

M. Zini, S. Goldwurm, A. Zecchinelli, M. Canesi, C. Siri, S. Tesei, C. Mariani, N. Meucci, G. Sacilotto, M. Barichella, A. Antonini, G. Pezzoli

Centro Parkinson, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

In un recente studio abbiamo dimostrato una forte associazione tra mutazioni a carico del gene GIGYF2 (locus PARK11) e lo sviluppo della Malattia di Parkinson (MdP). In particolare in una casistica di 123 MdP con familiarità di 1° grado 8 pazienti (7 probandi+1 familiare) presentavano mutazioni sul gene GIGYF2 assenti in 131 controlli (1). Qui riportiamo l'analisi clinica di questi 8 pazienti raccogliendo la storia clinica, le caratteristiche motorie, cognitive e neuropsicologiche al fine di caratterizzarne il fenotipo. I pazienti (5F, 3M) avevano un'età media di esordio 52 ± 13 e una durata di malattia di 17 ± 6 . Presentavano caratteristiche cliniche tipiche della MdP idiopatica: tutti hanno risposto alla terapia con Levodopa e sviluppato complicanze motorie (fluttuazioni on/off e discinesie). Il profilo metabolico (glicemia, insulinemia, IGF-1 plasmatico) era nella norma. Sarà necessario ampliare tali ricerche su un numero maggiore di pazienti con mutazioni GIGYF2 al fine di valutare al meglio eventuali particolarità.

(1) Lautier C., Goldwurm S., Durr A, Giovannone B, Tsiaras W.G., Pezzoli G., Brice A., Smith R.J. (2008) "Mutations in GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 Locus in Familial Parkinson's Disease" *Am J Hum Genet.* 2008 Apr;82(4):822-33.

STUDIO LONGITUDINALE DELLE FUNZIONI ESECUTIVE IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON CON E SENZA FREEZING DELLA MARCIA

M. Amboni^{1,2}, A. Cozzolino¹, K. Longo¹, M. Picillo¹, P. Barone¹

¹Dip. Di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

²IDC Hermitage Capodimonte, Napoli

Introduzione: il Freezing della marcia (Freezing Of Gait: FOG) è un sintomo frequente e disabilitante nei pazienti affetti dalla Malattia di Parkinson (MP). Il FOG è un evento parossistico, generalmente della durata di pochi secondi, durante il quale un soggetto è incapace di iniziare la locomozione (start hesitation), di girarsi durante la marcia (turning hesitation) o di passare attraverso una strettoia. Il FOG è stato correlato ad una disfunzione frontale. In un nostro precedente studio abbiamo dimostrato che pazienti affetti da MP e con FOG esibiscono prestazioni peggiori ai test frontali rispetto a pazienti con MP e senza FOG. Lo scopo del presente studio è determinare la progressione delle disfunzioni esecutive nella nostra coorte di pazienti dopo 2 anni dalla valutazione iniziale.

Pazienti e metodi: nel precedente studio furono valutati 13 pazienti affetti da MP con FOG (FOG+) e 15 pazienti con MP senza FOG (FOG-), comparabili per età, H&Y e durata di malattia; tutti i pazienti non erano dementi né depressi. La valutazione include: l'UPDRS I-IV, il FOG-Questionnaire, il MMSE, lo Stroop test, la Frontal Assessment Battery (FAB), la fluenza verbale fonologica, il Ten-point clock test (TPCT). Non furono riscontrate differenze significative tra i due gruppi nel punteggio dell'UPDRS e del MMSE. I punteggi della FAB, della fluenza verbale dello Stroop II e del TPCT risultarono significativamente più bassi nei FOG+ rispetto ai FOG-. Dopo 2 anni sono stati rivalutati, clinicamente e neuropsicologicamente, 23 pazienti (11 FOG+ e 12 FOG-).

Risultati: alla rivalutazione non sono emerse differenze significative nei punteggi UPDRS e MMSE tra i due gruppi; un'analisi multivariata per misure ripetute effettuata sui punteggi della FAB, della fluenza verbale, dello Stroop e del TPCT ha dimostrato un peggioramento significativamente maggiore nei FOG+ rispetto ai FOG- (FAB: $p=0.0001$, $F=17.533$; fluenza verbale: $p=0.002$, $F=12.444$; Stroop II: $p=0.003$, $F=10.876$; Stroop III: $p=0.005$, $F=10.101$; TPCT: $p=0.0001$, $F=18.173$).

Conclusioni: il FOG correla con una maggiore progressione delle disfunzioni frontali nei pazienti con MP.

EFFETTI COGNITIVO COMPORTAMENTALI DELLA DBS DEL SUBTALAMO IN PAZIENTI PARKINSONIANI: FOLLOW-UP A 5 ANNI

L. Castelli^o, L. Rizzi^{}, M Caglio^o, M.Zibetti^{*}, Lanotte^{*}, L. Lopiano^{*}.*

^o Dipartimento di Psicologia, Università di Torino, Italia

^{} Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, Italia*

Scopo dello studio: indagare le modificazione nelle funzioni cognitive, negli aspetti comportamentali e di personalità in un gruppo di 27 pazienti consecutivi sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (DBS del NST) a cinque anni dall'intervento.

Metodi: i 27 pazienti dello studio sono stati valutati due settimane prime dell'intervento di DBS e a cinque anni di distanza. Ai pazienti è stata somministrata una batteria neuropsicologica standardizzata atta a valutare il ragionamento, la memoria e le funzioni esecutive. Sul versante comportamentale è stata somministrata la Beck Depression Inventory (BDI) per la depressione e lo State-Trait Anxiety Inventory (STAI X1-X2) per l'ansia di stato e di tratto. I tratti di personalità sono stati indagati attraverso la Structured Clinical Interview for the DSM-III-R Axis II Disorders (SCID II).

Risultati: il confronto tra la valutazione pre-operatoria e quella a cinque anni evidenzia un peggioramento statisticamente significativo del ragionamento non verbale (Raven Coulored Matrices) ($P=0.026$) (ragionamento) della memoria e breve termine verbale ($p= 0.003$) e spaziale ($p= 0.009$) (Span Verbale, Span Spaziale) e delle fluenze verbali, fonemica ($P=0.001$) e semantica ($p=0.02$). Si evidenzia tuttavia che il punteggio post-operatorio del test delle matrici di Raven rientra all'interno del range normativo. Globalmente non si evidenzia alcuna modificazione per quanto riguarda la sintomatologia depressive (BDI) e ansiosa (STAI X1-X2). Infine si riscontra un miglioramento statisticamente significativo dei tratti di personalità paranoide valutati attraverso lo SCID II ($p=0.004$)

Conclusioni: complessivamente il presente studio di follow-up a lungo termine conferma che la DBS del subtalamo è una procedura sicura dal punto di vista cognitivo. Sul piano comportamentale le scale utilizzate non evidenziano alcun cambiamento rilevante a cinque anni dall'intervento.

STUDIO DEI COMPORAMENTI STEREOTIPI NELLE DEMENZE CORTICALI E SOTTOCORTICALI

S.Prioni^a, P. Soliveri^a, F. Tagliavini^a, V. Fetoni^b, F. Sasanelli, A. Scaglioni^c, P. Caffarra^d, M.G. Saginario^e, F. Girotti^a

^aFondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta

^bDivisione di Neurologia, ASL di Melegnano

^cDivisione di Neurologia, ASL di Parma

^dUniversità degli Studi di Parma^e

Fondazione Don Gnocchi, Parma

Introduzione: i comportamenti stereotipi sono stati studiati nella demenza fronto-temporale (FTD) e nella malattia di Alzheimer (AD) ma ad oggi non sono stati descritti studi trasversali di confronto tra varie patologie neurodegenerative, quali Parkinson - demenza (PDD), Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP) e demenza con Corpi di Lewy (LBD).

Obiettivi: valutare con appropriate scale i comportamenti stereotipi nelle demenze corticali e sottocorticali e stabilire le possibili correlazioni tra queste e il grado di disabilità motoria, cognitiva e psicocomportamentale.

Metodi: sono stati arruolati 60 pazienti suddivisi tra demenze degenerative con prevalente coinvolgimento corticale (15 AD e 10 FTD) e demenze con prevalente coinvolgimento sottocorticale (15 PDD, 12 PSP e 8 LBD). La valutazione prevede la somministrazione di una scala per le stereotipie motorie che prende in esame i seguenti domini: comportamenti riconducibili al mangiare e al cucinare, al vagabondare, al parlare, al gesticolare e ai ritmi giornalieri; UPDRS-III per la compromissione motoria, ADL e IADL per l'esame della disabilità funzionale, MMSE e Frontal Assessment Battery (FAB) per lo stato mentale e NeuroPsychiatric Inventory (NPI) per i disturbi psicocomportamentali.

Risultati e conclusioni: da un'indagine preliminare viene evidenziata una diversa distribuzione delle stereotipie nelle patologie considerate. Un'incidenza più alta è stata rilevata nella FTD e nella PSP. Alcune modalità di comportamento stereotipo sembrano correlare con la disabilità motoria e col grado di compromissione cognitiva.

EDONISMO OMEOSTATICO, COMPLICAZIONE RARA DELLA MALATTIA DI PARKINSON: 10 ANNI DI FOLLOW-UP

A. Thomas, D. Monaco, A. D'Andreagiovanni, F. Anzellotti, P. Tocco, R. Carnoso, E. Iorio, L. Bonanni, M. Onofri

Fondazione Univ. G. d'Annunzio – Chieti, Chieti - Pescara, Italy;

Introduzione: l'edonismo omeostatico (EO) è anche conosciuto come "dopamine dysregulation syndrome" (DDS). Questa sindrome è caratterizzata da comportamenti compulsivi come: gioco d'azzardo, shopping, iperfagia, ipersessualità e punding. Tutti questi disturbi del comportamento sono complicazioni non motori della malattia di Parkinson (MP), difficilmente trattabili, spesso misconosciuti e sottovalutati.

Metodi: nei ultimi 10 anni 1200 pazienti affetti MP idiopatica sono stati sottoposti a test neuropsicologici, sia per indagare l'insorgenza di questi disturbi ed il loro andamento nel tempo. 52 pazienti potevano essere classificati come affetti da edonismo omeostatico. Di questi sono stati scelti 26 pazienti affetti da EO ("young onset" MD, e con MMSE inferiore a 24/30 all'inizio della malattia) e messi a confronto con un gruppo di pazienti MD (Controlli-ctr) di pari età e storia clinica senza disturbi del comportamento durante la storia clinica, tutti pazienti sono stati seguiti dall'inizio della malattia e sono stati regolarmente sottoposti a valutazione neuropsicologica: al momento della diagnosi dopo 2,4,6, anni. Le valutazioni comprendevano MMSE, NPI, DRS-2, FAB, Hoehn/Yahr, UPDRS, dosaggio L-Dopa/DA, CAF, questionario RBD, scala per le discinesie.

Risultati: il punteggio totale del NPI è risultato statisticamente significativo per EO-MD vs MD-ctr. ($p=0.001$), Il punteggio MMSE non mostrava differenze tra i due gruppi. Il punteggio parte motoria della scala UPDRS era maggiore nei MD-ctr invece nella parte UPDRS IV- discinesie risultava un punteggio più alto per i EO-MD. Il dosaggio per L-dopa e DA era differente nei due gruppi alla osservazione del secondo anno di follow-up.

Nostra osservazione conferma che i pazienti affetti da EO sono più incline a sviluppare dei deliri nei primi 6 anni della malattia. Invece le allucinazioni sono più presente nel gruppo MD-ctr. I punteggi del NPI nei EO-MD sono maggiori per gli items: disinibizione, agitazione e comportamento motorio ripetitivo paragonati con MD-ctr ($p=0.000$). La distribuzione dei sintomi era la seguente: Punding 15pts, ipersessualità 18pts, gioco 6pts, wandering 5pts, accumulare di farmaci 2pts, isolamento sociale 6pts, parafilia 1pt. 8 pazienti mostravano un solo disturbo, 10 due disturbi, 7 pazienti 3 ed 1 paziente 4 disturbi in contemporaneo. Le associazioni più frequenti erano punding/ipersexualità(9pts). Le associazioni più frequenti erano punding/ipersexualità(9pts) and ipersexualità/gioco d'azzardo(3pts).

Conclusioni: EO è una complicazione rara durante la MD, circa il 6% dei pazienti MD sono affetti. Le scale neuropsicologiche sono utili per la valutazione iniziale ed il follow - up. Il riconoscimento di questi disturbi è importante sia per prevenire ulteriori peggioramenti e per l'impostazione della terapia.

QUALITÀ DELLA VITA E STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEI NUCLEI SUBTALAMICI NELLA MALATTIA DI PARKINSON:ASPETTI AVVERSI AD UN OTTIMALE OUT-COME

L. Merli, S. Ramat, T. Aloï, P. Marini, L. M. Raglione, M. Paganini, F. Ammannati, S. Sorbi

Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi, Firenze

Introduzione: la qualità della vita è un costrutto multidimensionale che mette in relazione la salute fisica, lo stato psicologico, il livello d'indipendenza, le relazioni sociali, le credenze personali rispetto alle caratteristiche salienti dell'ambiente. In molti studi è stato valutato l'impatto sulla Qualità della Vita (QoL) della Stimolazione Cerebrale Profonda dei Nuclei Subtalamic (STN-DBS) nella Malattia di Parkinson: in generale, i fattori associati alla discordanza tra out-come motorio e QoL consistono in problemi affettivi e relazionali.

Obiettivi: si desiderava valutare, nel post-intervento, in quale relazione fossero con la QoL, rispetto al livello di compromissione motoria, alcuni tratti di personalità e psicopatologici, ma soprattutto gli aspetti cognitivi e comportamentali legati alla malattia, definiti come il modo in cui le persone percepiscono, interpretano e rispondono ai sintomi.

Metodo: ad un campione di 28 pazienti affetti da PD sottoposti ad intervento di STN-DBS (età $64,46 \pm 5,71$; mesi trascorsi dall'intervento 51 ± 36) è stato somministrato il medesimo protocollo testistico (Q-LES-Q, CBA-H, PDQ-39, IBQ, UPDRS-III).

Risultati: alla regressione ordinale pesata sui valori UPDRS-III, le variabili significative rispetto alla QoL sono: l'Ansia, la Convinzione di Malattia, la Disforia, l'Irritabilità, l'Ipocondria, l'Introversione, l'Inibizione Affettiva, le Difficoltà Interpersonali, la Comunicazione ed il Disagio Corporeo. La correlazione tra QoL e mesi trascorsi dall'intervento risulta inversa ($\text{sig.} = 0,001$), mentre quella tra QoL e scala UPDRS-III è anch'essa negativa, ma ai limiti della significatività statistica ($\text{sig.} = 0,050$).

Conclusioni: l'ansia, la convinzione di malattia, ovvero l'assunzione di uno "Status di Malato", gli aspetti depressivi, l'introversione, le difficoltà interpersonali ed il disagio corporeo, sono aspetti significativamente implicati nella stima della propria QoL, la quale decresce col passare del tempo dall'intervento. La compromissione motoria oggettiva non appare essere determinante nella stima del proprio benessere di vita. Tutto ciò evidenzia l'importanza di un approccio olistico alla persona che tenga conto della sua storia e delle sue aspettative.

IL RUOLO DEL CERVELLETTO NEI MOVIMENTI DI FINGER TAPPING NEI PAZIENTI CON TREMORE ESSENZIALE

L. Avanzino, M. Bove, A. Tacchino, C. Trompetto, C. Ogliaastro, G. Abbruzzese

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica – Università di Genova

Introduzione: alla base del tremore essenziale (TE) sembra vi sia un'anormale scarica ritmica nei circuiti talamo-corticali e olivo-cerebellari. Il cervelletto gioca un ruolo essenziale nella funzione di sincronizzazione del movimento ad uno stimolo esterno. Recenti lavori con la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rSMT) hanno confermato tale ipotesi. L'rSMT a bassa cadenza (1 Hz) applicata sul cervelletto laterale aumenta la variabilità di un movimento di finger tapping ritmato da uno stimolo acustico (Del Olmo et al., 2007). La variabilità di tali movimenti sembra essere aumentata nei pazienti affetti da TE (Farkas et al., 2006).

Obiettivi: scopo del presente studio è quello di valutare l'effetto della stimolazione magnetica ripetitiva (inibitoria) del cervelletto nell'esecuzione di movimenti ritmati da uno stimolo acustico nei pazienti con ET.

Metodi: undici pazienti affetti da TE hanno partecipato a questo studio. La rSMT (600 stimoli con frequenza 1 Hz ed intensità 90% della soglia rilassata) è stata applicata sul cervelletto (parte laterale destra). I soggetti indossavano con la mano destra un guanto ingegnerizzato; è stato loro richiesto un compito motorio di opposizione al dito indice seguendo un metronomo ad 1.5 e 3 Hz. Il compito motorio è stato eseguito prima, immediatamente dopo, 15 e trenta minuti dopo l'applicazione della rSMT. Sono stati analizzati i seguenti parametri: durata del tocco (TD), intervallo tra due tocchi successivi (ITI), TD/ITI ratio e il coefficiente di variazione dell'ITI (ITICV: deviazione standard ITI/ valore medio ITI). I soggetti sono stati sottoposti anche ad una seduta di stimolazione magnetica "finta" (SHAM) in un'altra sessione sperimentale.

Risultati: la rSMT ad 1 Hz sul cervelletto è risultata in grado di modificare la performance motoria. Il TD/ITI ratio e il ITICV sono diminuiti in maniera significativa dopo l'rSMT (TD/ITI: rTMS* TIME F = 5.5, p = 0.005 ITICV: rTMS* TIME F = 3.025, p = 0.045) mentre sono rimasti costanti dopo applicazione della stimolazione SHAM.

Conclusioni: questo dato oltre a confermare il ruolo fisiopatologico svolto dal cervelletto nel tremore essenziale, suggerisce la possibilità di modificare in maniera transitoria la performance motoria di tali pazienti.

MALATTIA DI PARKINSON E DOLORE: STUDIO NEUROFISIOLOGICO DELLA SOMMAZIONE TEMPORALE DEL RIFLESSO NOCICETTIVO DI FLESSIONE

S. Buscone^{1a}, A. Perrotta^{1a}, C. Tassorelli^{1a,2}, C. Pacchetti^{1b}, R. Zangaglia^{1b}, G. Nappi^{1,3}, G. Sandrini^{1a,2}

¹Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson, IRCCS C. Mondino, Pavia (^{1a}Unità di Riabilitazione Neurologica, ^{1b}Unità Parkinson e Disordini del Movimento)

²Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Pavia

³Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza"

In letteratura esistono varie segnalazioni in merito all'elevata prevalenza del sintomo dolore nella Malattia di Parkinson (PD), variabile nei diversi studi dal 40 al 75%. Nel presente lavoro abbiamo indagato se nei soggetti con PD esista un'alterazione del processamento degli stimoli nocicettivi a livello spinale. Per tale scopo abbiamo abbinato la metodica della sommazione temporale (TST) allo studio del riflesso nocicettivo di flessione agli arti inferiori (NWR).

Sono stati valutati 15 soggetti con diagnosi di Malattia di Parkinson Idiopatica e, per confronto, 15 controlli sani omogenei per età e sesso rispetto al gruppo precedente.

I soggetti con PD sono stati sottoposti alla valutazione neurofisiologica con studio dell'NWR e del TST durante la fase terapia-on, dopo 40' dalla somministrazione di una adeguata dose di L-dopa e/o della dose mattutina di DA. A distanza di un mese, i pazienti sono stati sottoposti ad una nuova valutazione in fase terapia-off, ovvero dopo 12-18 ore dall'ultima assunzione di L-dopa e/o DA. I risultati di questo studio hanno dimostrato:

una riduzione della soglia del riflesso del NWR, associata ad un incremento dell'Area della risposta riflessa, e della TST del NWR nei soggetti parkinsoniani rispetto al gruppo di controllo;

l'assenza di un sicuro effetto della L-dopa sui parametri neurofisiologici, pur evidenziandosi una tendenza verso una "normalizzazione" dei valori.

I risultati ottenuti suggeriscono la presenza di un anomalo processamento degli stimoli nocicettivi a livello spinale nei soggetti affetti da PD. Questa sensibilizzazione delle vie nocicettive potrebbe essere sostenuta da una deficitaria modulazione inibitoria dopaminergica degli input a livello spinale anche se ulteriori studi sono necessari per chiarire meglio il ruolo dei gangli della base nella anomala percezione del dolore nella PD.

IPPOINTENSITÀ DEI NUCLEI DELLA BASE IN SEQUENZE T2* GRADIENT ECHO NELLA MALATTIA DI PARKINSON E NEI PARKINSONISMI

G. Arabia, M. Morelli, P. F. Pugliese, S. Paglionico, F. Novellino, M. Salsone, L. Gioffrè, G. Nicoletti, O. Gallo, P.L. Lanza, F. Condino, D. Messina, A. Quattrone

U.O. di Neuologia – Scuola di Specializzazione in Neurologia – Policlinico Universitario “Magna Grecia” – Catanzaro

Introduzione: ipointensità dei nuclei della base, identificate mediante sequenze RMN pesate in T2* gradient echo (GE), rappresentano reperti radiologici non infrequenti in pazienti affetti da malattia di Parkinson (PD) e da altre forme di parkinsonismo, come l’atrofia multisistemica (MSA) e la paralisi sopranucleare progressiva (PSP).

Obiettivo: investigare la frequenza delle ipointensità pallidali e putaminali in sequenze RMN pesate in T2* GE, in pazienti affetti da PD, MSA, PSP ed in soggetti sani di controllo accoppiati ai casi per età e genere.

Metodi: sono stati inclusi nello studio 189 pazienti con PD probabile (età media \pm DS: 66.5 ± 7.9 anni; 114 maschi e 75 femmine), 20 MSA probabile (età media \pm DS: 65.4 ± 5.8 anni; 7 maschi e 13 femmine), 41 con PSP probabile (età media \pm DS: 69.9 ± 6 anni; 26 maschi e 15 femmine) e 148 controlli (età media \pm DS: 67.2 ± 7.6 anni; 79 maschi e 69 femmine). Tutti i soggetti sono stati valutati clinicamente e sottoposti ad un esame RMN dell’encefalo con sequenze T2* GE (time echo: 15 msec).

Risultati: ipointensità pallidali sono state riscontrate nel 20.1% dei pazienti con PD e nel 6.7% dei soggetti di controllo. L’odds ratio (OR) per le ipointensità pallidali in pazienti con PD era pari a 3.78 (95% CI: 1.713-7.058). Ipointensità pallidali erano presenti nel 20.0% dei pazienti con MSA (OR: 3.45, 95% CI: 0.98-12.12) ed nel 19.5% dei pazienti con PSP (OR = 3.35; 95% CI = 1.12-8.97). Le ipointensità putaminali venivano identificate, infine, nel 5.3% dei PD, 35% delle MSA, e 24.4% delle PSP ma in nessuno dei controlli.

Conclusioni: i nostri dati suggeriscono che l’ipointensità pallidale in T2* GE è positivamente associato al PD ed ad altre forme di parkinsonismo, come MSA e PSP. L’ipointensità putaminale è marcatore selettivo di patologia extrapiramidale.

L'ALTERAZIONE GLOBALE DELLA FUNZIONE AUTONOMICA POST-GANGLIARE INFLUENZA LA CINETICA DELLA MIBG NEI PAZIENTI CON SINDROMI PARKINSONIANE

R. Marchese*, S.Morbelli[^], C. Marini[^], M. Bandettini*, E. Pomposelli[^], L. Avanzino, G. Sambuceti[^], G. Abbruzzese*

Dipartimento di Neuroscienze* - Università di Genova

Dipartimento di Medicina Interna (Medicina Nucleare)[^] - Università di Genova

Introduzione: la diagnosi differenziale tra malattia idiopatica di Parkinson (MP) ed atrofia multisistemica (MSA) può risultare difficile nelle fasi iniziali. Nella MP l'interessamento post-gangliare del sistema nervoso autonomo è predominante, mentre nella MSA sono prevalentemente interessate le strutture pregangliari. L'*imaging* dell'innervazione miocardica con MIBG (¹²³I-Metaiodobenzylguanidine), con la determinazione del rapporto cuore/mediastino (H/M) subito dopo l'iniezione di MIBG, è stato proposto come uno strumento per differenziare le due entità cliniche. Tuttavia, studi recenti hanno suggerito una sovrapposizione dei risultati nelle due condizioni.

Obiettivo: abbiamo analizzato se l'alterazione globale della funzione autonoma post-gangliare influenza la cinetica corporea della MIBG e se la normalizzazione della ritenzione miocardica di MIBG rispetto al corpo intero costituisce una procedura con un migliore valore diagnostico differenziale.

Metodi: sono stati studiati 13 pazienti con diagnosi clinica di MP (n=8) o MSA (n=5) con raccolta delle immagini 30 minuti e 4 ore dopo l'iniezione del tracciante.

Risultati: nelle scansioni precoci il rapporto H/M risultava minore nei pazienti con MP rispetto a quelli con MSA (1.33 ± 0.16 vs 1.74 ± 0.33 , $p < 0.05$). L'*uptake* miocardico precoce di MIBG espresso in % della dose iniettata (calcolata in base all'intera superficie corporea) presentava una differenza significativamente maggiore tra MP e MSA ($0.7 \pm 0.4\%$ vs 1.7 ± 0.4 , $p < 0.01$). Il *washout* cardiaco era simile nei due gruppi ($35 \pm 11\%$ vs $35 \pm 21\%$, ns), mentre la perdita del contrasto dall'intero corpo era notevolmente maggiore nella MP che nella MSA ($33 \pm 15\%$ vs $7 \pm 4\%$, $p < 0.01$). È stata riscontrata una significativa correlazione tra *washout* corporeo e cardiaco nella MP ma non nella MSA ($r = .78$, $p < 0.01$).

Conclusioni: l'*imaging* con MIBG fornisce un'evidenza diretta della disfunzione globale post-gangliare nella MP. L'analisi della cinetica del tracciante nel corpo intero migliora l'accuratezza diagnostica del test nei pazienti con sospetta MP o MSA.

STUDIO DEL METABOLISMO CEREBRALE MEDIANTE FDG-PET IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON SOTTOPOSTI A PROCEDURA DI STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA

D. Ceppi, V. Garibotto, F. Spagnolo, S. Lalli, E. Coppi, P. Picozzi, A. Franzin, A. Panzacchi, G. Comi, F. Fazio, D. Perani, M.A. Volontè

IRCCS San Raffaele, Milano

Introduzione: la Stimolazione Cerebrale Profonda (Deep Brain Stimulation, DBS) del Nucleo Subtalamico (STN) sembra esercitare la sua efficacia mediante un meccanismo di ripristino delle proiezioni talamocorticali, profondamente inibite dalla iperattività patologica di alcuni nuclei nella Malattia di Parkinson (MP). Peraltro, il reale impatto della DBS sulla circuiteria dei gangli della base, nelle componenti motoria e non-motoria, è attualmente non completamente definito.

Obiettivi: misurare il metabolismo cerebrale a riposo con ^{18}F fluorodesossi-glucosio (FDG) mediante tomografia ad emissione di positroni (PET) in 15 pazienti con MP (7 F, età $61,1 \pm 6,8$ aa; durata di malattia $12,9 \pm 3$ aa; UPDRSIII off: $45,4 \pm 11,3$) 6 mesi dopo la procedura di DBS-STN in due diverse condizioni: stimolatore OFF e ON, confrontati con i risultati di un gruppo di volontari sani ($n=21$).

Metodo: gli studi PET sono stati eseguiti in due giorni consecutivi. Il primo giorno, i pazienti sono stati studiati nella condizione OFF levodopa / OFF DBS; il giorno seguente nella condizione OFF levodopa / ON DBS. Tutti i farmaci antiparkinsoniani sono stati sospesi almeno 12 ore prima degli studi. Lo stimolatore è stato spento 6-8 ore prima dello studio. I pazienti sono stati valutati secondo la scala UPDRS in ognuna delle condizioni.

Risultati: la stimolazione del STN riduceva considerevolmente la disabilità motoria nella condizione di OFF farmacologico, modificando il punteggio UPDRSIII di circa il 30% ($p < 0,05$). Il dosaggio degli equivalenti di levodopa (LED) si riduceva da $1114,6 \pm 357$ mg prima della chirurgia a $624,5 \pm 319,7$ mg al momento degli studi PET ($P < 0,01$) con una riduzione media del 43%.

L'analisi statistica parametrica (SPM99) degli studi PET mostrava modificazioni metaboliche in diverse aree cerebrali. In accordo con precedenti segnalazioni, nei pazienti con MP si rileva una significativa riduzione metabolica nel talamo e nella corteccia prefrontale. Una aumentata attività metabolica è stata misurata nelle aree sensorimotorie primarie, nel cervelletto e nel putamen. La stimolazione del STN riduce l'utilizzazione di glucosio (ON<OFF) nella corteccia frontomesiale, mentre l'utilizzo di glucosio aumenta con la stimolazione (ON>OFF) nel nucleo subtalamico e nelle aree adiacenti.

ALLUCINAZIONI VISIVE E RIDOTTA INIBIZIONE AFFERENTE A BREVE LATENZA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

F. Manganelli, G. Santangelo, C. Vitale, C. Pisciotta, R. Iodice, R. Dubbioso, P. Barone, L. Santoro

Università degli studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Scienze Neurologiche

Introduzione: le allucinazioni visive (AV) rappresentano una frequente e disabilitante complicanza della malattia del Parkinson (MP). Diversi studi suggeriscono che le AV potrebbero essere dovute ad una disfunzione colinergica centrale. La metodica elettrofisiologica dell'inibizione afferente a breve latenza (SAI) offre l'opportunità di esplorare "in vivo" un circuito colinergico inibitorio della corteccia motoria.

Materiali e metodi: abbiamo studiato mediante la tecnica SAI 10 pazienti con MP e AV, 12 pazienti con MP senza AV ed 11 soggetti normali di pari età. Tutti i pazienti affetti da MP sono stati sottoposti ad una estesa valutazione neuropsicologica al fine di esplorare le funzioni frontali e visuospatiali e le capacità mnesiche ed attentive.

Risultati: la SAI è risultata significativamente ridotta nei pazienti con MP e AV rispetto ai pazienti con MP senza AV e rispetto ai soggetti di controllo. La valutazione neuropsicologica ha mostrato un quadro di declino cognitivo lieve in 16 pazienti con MP. Inoltre le funzioni visuospatiali sono risultate significativamente più alterate nei pazienti con MP e AV rispetto ai pazienti senza AV.

Discussione: le AV e le alterazioni della SAI sembrano rappresentare due epifenomeni, l'uno clinico e l'altro elettrofisiologico di una disfunzione colinergica del sistema nervoso centrale.

Inoltre, le AV sembrano correlare con un'alterazione dell'elaborazione degli stimoli visivi. È comunque necessario un follow-up dei nostri pazienti per verificare se le alterazioni della SAI possano essere predittive di un più severo declino cognitivo. Inoltre la SAI potrebbe essere utile anche nel valutare l'efficacia della terapia anticolinesterasica.

L'INIBIZIONE DELLE COMT DURANTE STIMOLAZIONE DOPAMINERGICA CONTINUA CON APOMORFINA PER VIA SOTTOCUTANEA IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

N. Modugno, A. Brunetti, F. Lena, G. Caranci, S. Ruggieri

IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

L'infusione continua di Apomorfina riduce significativamente la severità e la durata degli "OFF" e modifica la soglia delle discinesie di picco nella malattia di Parkinson avanzata, sebbene vi possano essere numerosi effetti collaterali. La contemporanea somministrazione del Tolcapone, il primo inibitore delle catecol-O-metil transferasi (COMT) disponibile, che causa un aumento temporale della durata d'azione delle singole dosi di levodopa attraverso l'inibizione enzimatica della sua metilazione, può migliorare la cinetica e gli effetti clinici dell'Apomorfina come osservato in alcuni recenti studi.

Dopo somministrazione del Tolcapone (30 mg/kg) in topi Spague-Dawley è stato osservato un aumento dell'area al di sotto della curva (AUC) e del T1/2 dell'Apomorfina sia nel siero che nello striato. Questi dati sono stati confermati da uno studio successivo su pazienti nei quali è stato somministrato Tolcapone dopo dosi sublinguali di Apomorfina.

Al fine di valutare eventuali differenze nella risposta clinica alla Apomorfina dopo somministrazione di Tolcapone abbiamo studiato 14 pazienti affetti da malattia di Parkinson complicata in trattamento con LDopa e somministrazione continuativa di Apomorfina per via sottocutanea per un periodo di un anno. Tutti i pazienti erano in trattamento stabile da almeno sei mesi e sono stati valutati a differenti intervalli dopo aver iniziato trattamento cronico con Tolcapone alla dose di 200-300 mg giornalieri. Abbiamo valutato i periodi di "on-off" e la presenza di discinesie attraverso la valutazione clinica (UPDRS sezione III) e dei diari giornalieri che venivano compilati tre giorni prima delle visite programmate. Durante ogni visita i dosaggi di Levodopa e Apomorfina potevano essere modificati secondo le condizioni cliniche dei pazienti in modo da ottimizzare le performance motorie e il controllo dei blocchi e delle discinesie.

Infine abbiamo regolarmente e periodicamente monitorizzato i parametri di funzionalità epatica.

Dopo la somministrazione del Tolcapone abbiamo osservato la aspettata riduzione del quantitativo globale di Levodopa (di circa il 30%) e la contemporanea riduzione del dosaggio giornaliero di Apomorfina di circa il 40-50 (altri studi hanno suggerito che la metilazione dell'Apomorfina a 10 metossi apomorfina e apocodeina via COMT inibizione può contribuire di circa per circa il 20-30%). Non si sono verificate alterazioni della funzionalità epatica.

È possibile, perciò, che il Tolcapone possa agire anche centralmente prolungando la biodisponibilità dell'Apomorfina sia nel siero che nello striato dove l'apomorfina si accumula molto velocemente per la sua elevata lipofilia.

In conclusione, questi dati preliminari suggeriscono che il Tolcapone può essere somministrato in maniera sicura contemporaneamente con l'infusione continuativa di Apomorfina per via sottocutanea e la somministrazione di Levodopa per via orale. Inoltre dopo l'inizio del Tolcapone tutti i pazienti hanno mostrato una significativa riduzione della terapia dopaminergica, delle fluttuazioni motorie, della durata dei periodi di "off" e delle discinesie e degli effetti collaterali secondari alla infusione di Apomorfina.

FATTORI NEUROFISIOLOGICI E CINEMATICI ASSOCIATI ALLA DIFFUSIONE DEI SINTOMI NELLE DISTONIE FOCALI DELL'ADULTO

F. Morgante, A. Naro, C. Terranova, V. Rizzo, C. Sorbera, M. Bove, P. Girlanda, A. Quartarone

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed Anestesiologiche, Università di Messina

Introduzione: nonostante siano stati recentemente evidenziati i fattori clinici associati al rischio di diffusione a distretti anatomici contigui nelle distonie focali dell'adulto, non ne sono stati ancora chiariti i meccanismi fisiopatologici.

Obiettivi: Dimostrare nei pazienti distonici con diffusione della sintomatologia alterazioni neurofisiologiche e cinematiche in distretti non clinicamente affetti.

Metodi: abbiamo studiato 6 pazienti con crampo dello scrivano (WC), 5 pazienti con blefarospasmo con diffusione al distretto oro-mandibolare (Cr-D) e 9 controlli sani. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un protocollo sperimentale cinematico (tramite una tavoletta digitale provvista di sensori di pressione ed un guanto dotato di sensori elettromagnetici) ed elettrofisiologico (tramite Stimolazione Magnetica Transcranica). Le registrazioni sono state effettuate dalla mano affetta nel WC e dalla mano dominante nella Cr-D, valutando i seguenti parametri: la pressione verticale impressa alla penna durante la scrittura di una frase standard e il disegno di un cerchio a pressione leggera (PL) e a pressione normale (PN); il Touch Duration (TD) nei movimenti di finger tapping e sequenziali delle dita; lo studio della plasticità della corteccia dopo protocollo di stimolazione associativa.

Risultati: Nei WC la pressione è aumentata durante la scrittura della frase ed il disegno del cerchio sia a PL che a PN rispetto ai controlli. I pazienti con Cr-D presentano un'aumentata pressione durante il disegno del cerchio a PL analogamente ai pazienti con WC. Il TD durante movimenti sequenziali delle dita è significativamente prolungato sia nei WC che nella Cr-D. Entrambi i gruppi di pazienti, sia con WC che con Cr-D, presentano un'abnorme plasticità della corteccia sensori-motoria che controlla i muscoli della mano.

Conclusioni: i nostri dimostrano alterazioni neurofisiologiche e cinematiche in distretti non affetti clinicamente nei pazienti distonici con Cr-D che hanno una diffusione della sintomatologia. Tali alterazioni subcliniche potrebbero rappresentare il substrato neurofisiologico per i fattori ambientali in grado di determinare la diffusione della sintomatologia distonica a distretti anatomici contigui.

RUOLO DEL NUCLEO SUBTALAMICO NEI PROCESSI DECISIONALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON AVANZATA: UNO STUDIO NEUROFISIOLOGICO

M. Fumagalli?, C. Lucchiari?, S. Marceglia?, S. Mrackic-Sposta?, F. Cogiamanian?, D. Servello³, C. Menghetti³, P. Rampini?, M. Egidi?, E. Caputo⁴, F. Tamma⁴, S. Barbieri?, G. Pravettoni? e A. Priori?

?Dipartimento di Scienze Neurologiche Università di Milano, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano.

?Dipartimento di Scienze Politiche, Università degli Studi di Milano.

³Divisione Neurochirurgia, IRCCS Galeazzi, Milano.

⁴Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano.

Introduzione: nella malattia di Parkinson (MP) in fase avanzata i processi decisionali risultano alterati. Il nucleo subtalamico (NS) è coinvolto nel controllo degli impulsi e nei processi decisionali. Tuttavia, le alterazioni a livello comportamentale e neurofisiologico dei processi decisionali in pazienti affetti da MP e sottoposti ad intervento per stimolazione cerebrale profonda (deep brain stimulation, DBS) non sono ancora note.

Obiettivi: in questo lavoro, mediante registrazione sincrona dell'attività elettrica corticale (elettroencefalogramma, EEG) e subtalamica (local field potentials, LFPs) durante compiti di decision-making, sono stati studiati i processi decisionali a livello comportamentale e neurofisiologico in pazienti affetti da MP e sottoposti a DBS.

Metodi: a 5 pazienti affetti da MP sottoposti a intervento stereotassico per DBS (età media 65 anni, durata media della malattia 7.8 anni) sono stati somministrati due compiti computerizzati di decision-making, in cui viene richiesto di scegliere tra due opzioni, ognuna delle quali corrisponde ad una certa probabilità di vincere o perdere del denaro. I compiti sono stati somministrati sia in fase pre-operatoria, sia in fase postoperatoria e, durante l'esecuzione dei compiti, è stata registrata l'attività EEG (EBLight-EBNeuro). Inoltre, in fase postoperatoria è stata simultaneamente registrata l'attività sottocorticale tramite gli elettrodi impiantati per la DBS.

Risultati: i pazienti con MP mostrano una spiccata tendenza a scegliere l'opzione più rischiosa ($p < 0.05$). L'attività corticale e quella del NS presentano correlati neurofisiologici specifici per i compiti di decision-making.

Conclusioni: Tali risultati suggeriscono un ruolo del NS nei processi decisionali e ci consentono di spiegare alcune alterazioni cliniche e comportamentali osservabili nei pazienti affetti da MP avanzata.

GANGLI DELLA BASE E COSTO ENERGETICO DEL MOVIMENTO: MALATTIA DI PARKINSON E HUNTINGTON A CONFRONTO

D.Crupi, C. Moisello, B. Perfetti, V.Sanguineti, M.Bove, F.Morgante e M.F. Ghilardi

City University of New York, Medical School, Department of Physiology and Pharmacology

Introduzione: Il costo energetico di un movimento è legato alla sua durata, alla forza utilizzata e ai requisiti del task. In particolare, tale costo si riduce quando la comparsa del bersaglio è predicibile e il movimento è pianificato in anticipo, viceversa, il costo aumenta se il bersaglio appare imprevedibilmente e il movimento deve essere prodotto rapidamente.

Obiettivi: Valutare la regolazione dei costi energetici del movimento finalizzato nella malattia di Parkinson (PD) e Huntington (HD).

Metodi. 14 soggetti sani, 16 con PD (Hoehn & Yahr ≤ 2) e 11 presintomatici con HD (pHD, triplete CAG >40) eseguivano movimenti diretti a bersagli presentati con un tono ad intervallo fisso. I compiti erano: RAN: (ordine dei bersagli imprevedibile): le istruzioni erano di raggiungere il bersaglio più velocemente possibile, senza anticiparne la comparsa; CCW (ordine dei bersagli prevedibile): raggiungimento del bersaglio in concomitanza col tono, anticipandone la comparsa.

Risultati: Nei tre gruppi, il picco dell'accelerazione (PA), un indice di forza/costo, era inferiore nel CCW rispetto al RAN ($p < 0.001$). La differenza di PA fra i due compiti era: controlli 72cm/s^2 , PD 40cm/s^2 , pHD 57cm/s^2 ($p < 0.05$). In media, i movimenti dei pHD erano più veloci (143cm/s^2); quelli dei PD erano più lenti (99.9cm/s^2), rispetto ai controlli (127.9cm/s^2 , $p < 0.005$). La durata del movimento (MT) era inversamente proporzionale a PA e mostrava risultati analoghi. L'UPDRS motorio correlava significativamente con PA e MT.

Conclusioni: I movimenti dei pHD mostrano costi energetici più elevati con netto risparmio di tempo; nei PD i costi energetici, al contrario, sono più bassi con conseguente dispendio di tempo. Le alterazioni nella regolazione dei livelli energetici potrebbe contribuire ai deficit di formazione delle traiettorie in entrambi i gruppi di pazienti. I gangli della base sono coinvolti nella regolazione dei costi energetici di un movimento, anche se i circuiti cortico-striato-corticali contribuiscono in modo diverso a tale regolazione.

LA STIMOLAZIONE SUBTALAMICA COME STRUMENTO PER ESPORARE IL RUOLO DELL'ASIMMETRIA DELLA MARCIA NELLA PATOGENESI DEL FREEZING

A. Fasano, F.E.M. Rose, G. Deuschl, J. Volkmann, J. Herzog

*Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia
Department of Neurology - Christian-Albrechts-University - Kiel, Germany*

Introduzione: Nonostante l'alto impatto in termini di qualità di vita e costi sociali la patogenesi del freezing della marcia (FM) nella malattia di Parkinson (MP) è ancora ignota. La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (STN-DBS) rappresenta un privilegiato strumento per valutare il contributo di ciascun emisfero nel controllo dell'arto inferiore durante la marcia.

Obiettivi: Esplorare il ruolo dell'asimmetria della marcia nella genesi del FM.

Metodi: 22 pazienti sono stati valutati durante le condizioni stim OFF, stim ON, stim ON-slow50% e stim ON-fast50% (riduzione del 50% del voltaggio di stimolazione del STN controlaterale alla gamba rispettivamente più lenta o più veloce). Ognuno è stato sottoposto ad analisi del cammino mediante sistema opto-cinetico durante marcia su treadmill. 10 soggetti di pari età e sesso hanno funto da gruppo controllo.

Risultati: La modifica dei parametri di stimolazione è risultata in grado di modificare la lunghezza del passo controlateralmente alla sito modificato senza un significativo cambiamento di rigidità o bradicinesia dell'arto inferiore corrispondente: l'indice medio di asimmetria è risultato 0,98, 0,40, 1,71 e 0,36 nelle 4 condizioni suddette. Pertanto la riduzione della lunghezza del passo della gamba più veloce è risultata in grado di ristorare parzialmente il grado di asimmetria, il cui valore nei controlli è ammontato a 0,13.

La durata media di FM è risultata 6965,7±9152,5 msec in stim OFF, ridotta a 1524,4±2570,0 in stim ON (p=0,005). Stim ON-slow50% ha prodotto un peggioramento del FM (3092,6±6295,8, p=NS vs. stim OFF) mentre stim ON-fast50% ha sensibilmente ridotto il FM a 128,6±603,2 msec (p=0,03 vs. stim ON).

Conclusioni: Questo studio - primo nel suo genere - permette di concludere che: 1) l'asimmetria della marcia contribuisce direttamente alla patogenesi del FM; 2) la modifica dei parametri di stimolazione può rappresentare un'utile strategia nella gestione del FM anche sul piano clinico.

LO SVUOTAMENTO GASTRICO NON HA ALCUNA RELAZIONE CON I LIVELLI PLASMATICI DI DOPAMINA DOPO SOMMINISTRAZIONE DI LEVODOPA ORALE DI LEVODOPA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

M. Valente¹, N. Pallotta², C. Purcaro¹, A. Rubino¹, N. Caravona¹, N. Abdulkadir Hassan², F. Stocchi³, E. S. Corazziari², G. Meco¹

¹ Dip. Scienze Neurologiche - ² Dip. Scienze Cliniche, Università "La Sapienza", ROMA
³ IRCCS San Raffaele "La Pisana", ROMA

Introduzione: la Levodopa orale è il farmaco più importante nel trattamento della Malattia di Parkinson. L'esordio del suo favorevole effetto sulla contrattilità della muscolatura striatale dopo ingestione è correlato al livello di concentrazione plasmatica raggiunta dopo che il farmaco arriva e viene assorbita nel duodeno. Il tempo di svuotamento gastrico è rallentato nel 100 % dei pazienti parkinsoniani (1) e la levodopa stessa può ritardare lo svuotamento gastrico stimolando i recettori gastrici dopaminergici. Nessuno studio, comunque, ha valutato contemporaneamente i livelli plasmatici di dopamina e la risposta clinica dopo l'ingestione di un pasto e la somministrazione di levodopa.

Obiettivi: valutare la relazione tra svuotamento gastrico, livelli plasmatici di dopamina e lo status neurologico dei pazienti affetti da Malattia di Parkinson

Metodi: sette pazienti (4, 23, età compresa tra 67-75 anni, anni di malattia, 12.5±7.7 anni) sono stati valutati due volte ad 1-2 settimane di distanza l'una dall'altra. Lo svuotamento gastrico è stato valutato tramite ecografia gastrica ogni 30 minuti per 5 ore dopo l'ingestione alle ore 13 di un pasto standard costituito da pane, prosciutto, formaggio (50% di carboidrati; 25% di proteine e 25% di lipidi) e acqua. 250 mg di L-DOPA/ 25 mg di Carbidopa sono stati somministrati un'ora dopo l'assunzione del pasto. Sono stati raccolti campioni di sangue 15 minuti prima dell'assunzione del farmaco (alle ore 14) e dopo 15, 30, 45, 60, 90, 120 and 150 minuti dall'assunzione dello stesso. Un neurologo esperto in malattie extrapiramidali ha valutato lo stato motorio del paziente tramite la scala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)- parte III al baseline e ogni 30 minuti dopo il pasto per 5 ore.

Risultati: lo svuotamento gastrico è apparso ritardato e superimponibile in tutti i pazienti tranne uno. I picchi di concentrazione della dopamina plasmatici sono stati raggiunti dopo 85.7±51 minuti (range 15-150 min) dalla assunzione della L-dopa alla prima visita e dopo 115.7±44 minuti (range 30-150 min) alla seconda visita. Tutti i pazienti si sono mantenuti in "on" ad eccezione di una temporaneo "off" al minuto 141±64 dopo l'assunzione del pasto in 6 pazienti.

Conclusioni: nei pazienti parkinsoniani il tempo di svuotamento gastrico è prolungato e questo risultato è rimasto costante nel tempo. Lo svuotamento gastrico

non ha influenzato i livelli plasmatici di picco della dopamina e, viceversa, la concentrazione plasmatici della dopamina non è apparsa influenzare il tempo di svuotamento gastrico. Le ampie variazioni interindividuali del picco plasmatico di dopamina indicano che il farmaco abbandona lo stomaco raggiungendo il duodeno in un tempo variabile e non prevedibile.

References: 1) Goetze o et al Neurogastroenterol Motil 2006.