

SINTESI CLINICO-STRUMENTALE: E' POSSIBILE UNA DIAGNOSI PRE-CLINICA?

Giovanni Abbruzzese

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica – Università di Genova

Introduzione

La malattia idiopatica di Parkinson (MP) è sostenuta dalla progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera (SN).

E' stato dimostrato che approssimativamente il 60-70% dei neuroni nigro-striatali degenerano prima che la sintomatologia motoria si manifesti compiutamente [1].

Esiste, quindi, una fase preclinica la cui durata (oggetto di speculazioni e controversie) è stata, in base ai dati derivati dagli studi di "imaging" funzionale, stimata non superiore ai 7 anni [2].

L'identificazione degli stadi preclinici di malattia appare perciò cruciale ai fini della possibilità di impiegare utilmente eventuali terapie neuroprotettive.

Molteplici sintomi prodromici (lievi deficit cognitivi, alterazioni del tono timico o della personalità, disturbi sensitivi o dolori muscolo-scheletrici, costipazione, alterazioni del controllo visuo-motorio, turbe del sonno, riduzione dell'olfatto) sono stati segnalati precedere la comparsa dei segni motori della MP.

Molti di tali sintomi appaiono largamente aspecifici; tuttavia, il dibattito circa la possibilità d'individuare marcatori clinico-biologici precoci della MP è stato risollevato dall'ipotesi derivata dagli studi di Braak e coll. [3] secondo cui la MP coinvolge molteplici sistemi neuronali ed il processo patologico evolve attraverso l'interessamento successivo di neuroni "sensibili".

Negli stadi preclinici sono colpite strutture bulbo-pontine (nucleo motore dorsale del vago) e del bulbo olfattorio; negli stadi clinico-sintomatici la degenerazione interessa le strutture nucleari mesencefaliche (in particolare, la SN); negli stadi terminali anche la neo-corteccia risulta coinvolta.

Di conseguenza, l'attenzione dei ricercatori si è concentrata sul possibile valore predittivo d'alcune specifiche alterazioni, utilizzando anche il ricorso a metodiche d'indagine strumentale.

Marcatori biologici e malattia di Parkinson

Attualmente non esiste alcun test diagnostico specifico per la MP.

La disponibilità di "biomarkers" consentirebbe d'incrementare la specificità della diagnosi clinica sintomatica (attualmente valutabile pari al 91% [4]) o addirittura di garantire una sensibilità atta ad individuare soggetti pre-sintomatici a rischio.

Tuttavia, il valore predittivo positivo dei marcatori biologici è intrinsecamente limitato nel caso della MP dall'eterogeneità fenotipica con fluttuazioni della sintomatologia clinica, nonché dalla povertà delle correlazioni clinico-patologiche.

I potenziali marcatori biologici della MP [5] possono essere raggruppati in tre principali categorie:

1. metodiche d'imaging funzionale;
2. procedure cliniche;
3. tests biochimico-genetici.

1. *Imaging funzionale*

Le metodiche PET e SPECT sono state utilizzate con l'impiego di specifici ligandi, in particolare: la ^{18}F -dopa PET misura l'uptake della L-dopa e correla con il numero di cellule nigrali, mentre la ^{123}I -b-CIT SPECT misura il re-uptake della dopamina attraverso il trasportatore specifico (DAT) e correla con il livello striatale di dopamina.

Entrambe le metodiche, tuttavia, non misurano direttamente il numero e la densità dei neuroni dopaminergici.

Sebbene esistano evidenze che le metodiche d'imaging siano in grado di evidenziare un danno pre-sintomatico del sistema nigro-striatale [5], tuttavia rimane incerto se i soggetti con alterazioni precliniche all'imaging sviluppino effettivamente una MP e se la sensibilità delle metodiche sia tale da evidenziare un depauperamento neuronale preclinico inferiore al 50%.

Il valore predittivo positivo potrebbe essere incrementato sottoponendo a screening solo soggetti già a rischio di sviluppare una MP (forme familiari o portatori di mutazioni genetiche).

L'attuale evidenza non supporta l'uso di alcuno dei radio-traccianti disponibili ai fini di una diagnosi precoce (così come "endpoint" di sperimentazioni cliniche) [6].

Altre metodiche sono state proposte come potenzialmente utili nella diagnosi precoce di MP. Ad esempio, è possibile utilizzare l'ultrasonografia per valutare l'ecogenicità della SN [7]. Alcuni studi hanno dimostrato un'iper-ecogenicità della SN in soggetti asintomatici (correlata con una riduzione dell'uptake della ^{18}F -dopa alla PET) suggerendo che questa tecnica sia in grado di documentare una malattia pre-sintomatica [8,9].

2. *Procedure cliniche*

Come già ricordato, i pazienti con MP possono presentare (con frequenza significativamente superiore alla popolazione di controllo) alcuni sintomi [10].

Appare ovvio, quindi, che specifiche valutazioni cliniche potrebbero essere caratterizzate da una sensibilità tale da cogliere (in soggetti a rischio) lievi sintomi o segni precoci, altrimenti inosservati in un esame di routine, accorciando in tal modo l'intervallo pre-diagnosi.

L'incidenza di depressione, ad esempio, è riportata sino al 45% dei pazienti parkinsoniani [11] e può spesso (20% circa) precedere l'esordio della sintomatologia motoria.

Tuttavia, la possibilità di utilizzare il sintomo depressivo ai fini della diagnosi precoce è limitata dall'aspecificità e dalla sovrapposizione con altre condizioni patologiche.

Inoltre, le scale cliniche utilizzate per la depressione appaiono inadeguate nella MP e sarebbe necessario sviluppare tests focalizzati su aspetti più specifici (ad esempio, l'anedonia) della depressione e del profilo di personalità del parkinsoniano.

Analogamente, sebbene nella MP tests neuropsicologici complessi siano in grado di evidenziare precoci alterazioni delle funzioni esecutive e della memoria di lavoro [12], la loro utilizzazione sembra maggiormente indicata nella stratificazione dei pazienti che a fini diagnostici.

Particolare attenzione è stata dedicata allo studio delle alterazioni dell'olfatto nella MP. La perdita o riduzione della capacità d'identificare e discriminare gli odori può precedere (per lo più inosservata) la comparsa della sintomatologia parkinsoniana, in relazione alla già ricordata neurodegenerazione del bulbo olfattorio.

In uno studio prospettico [13] è stato dimostrato che il 10% di soggetti asintomatici (parenti di 1° grado di pazienti con MP) con iposmia e ridotta captazione ^{123}I -b-CIT sviluppavano la malattia entro due anni.

La disfunzione olfattoria può, quindi, essere considerata un fattore di rischio per lo sviluppo della MP.

La disfunzione olfattoria sembra presentare una correlazione diretta con la compromissione del DAT [13,14], ma non con la valutazione clinica (UPDRS) della compromissione motoria.

Inoltre, sebbene l'iposmia risulti significativamente più frequente nella MP idiopatica rispetto ai parkinsonismi atipici (MSA, PSP, CBD) [15], tuttavia, occorre ricordare come essa non rappresenti un sintomo specifico essendo stato descritto anche nella malattia di Alzheimer (in particolare, nella variante a corpi di Lewy [16].

Anche la costipazione può precedere di molti anni la sintomatologia motoria parkinsoniana [17] possibilmente in rapporto alla precoce degenerazione neuronale del nucleo motore dorsale del vago.

Infine, un ultimo capitolo di possibili sintomi predittivi riguarda i disturbi dell'omeostasi e dell'architettura del sonno, potenzialmente correlati (secondo l'ipotesi di Braak [3]) alla degenerazione di nuclei tronco-encefalici serotoninergici (nucleo del raphe) e nor-adrenergici (locus coeruleus) e delle proiezioni talamo-corticali.

In particolare, il disturbo idiopatico del sonno REM (REM sleep behavior disorder, RBD), caratterizzato dalla perdita dell'atonia muscolare con attività motoria, vocalizzazioni ed aggressività, può precedere sino al 40% dei casi l'esordio della sintomatologia parkinsoniana [18-20].

Analogamente l'eccessiva sonnolenza diurna è stata associata ad un aumentato rischio di sviluppare la MP [21]. Anche il valore predittivo di tali disturbi risulta limitato dalla relativa aspecificità.

La disponibilità di un numero relativamente ampio di potenziali marcatori clinico-strumentali di MP ha suggerito anche la possibilità di combinare tra loro indicatori eterogenei. La combinazione d'iposmia e RBD [22] tra loro o con la [¹²³I]b-CIT SPECT [23] o d'iposmia con alterazioni all'imaging (SPECT, ultrasonografia) [24] può ovviamente incrementare la possibilità d'identificare correttamente soggetti a rischio di malattia, anche se l'uso di marcatori diagnostici multipli può determinare errori di tipo 1 (falsi positivi).

3. Tests biochimico-genetici

Un marcatore biochimico ideale dovrebbe riflettere il processo neurodegenerativo dei gangli della base e non essere influenzato dalle terapie in corso.

Numerosi studi hanno analizzato le concentrazioni ematiche di potenziali indicatori del danno da stress ossidativi dimostrando differenze nella MP rispetto alla popolazione di controllo, tali tuttavia da non essere utilizzabili nella pratica clinica [5].

Analoghe considerazioni possono essere fatte per quanto concerne le rilevazioni su liquor (inclusa l' α -sinucleina).

Nella maggioranza dei pazienti parkinsoniani non esiste un chiaro rapporto tra genotipo e sviluppo della malattia, anche se numerose evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono la possibilità di una suscettibilità genetica.

E' ben nota l'esistenza di forme di parkinsonismo monogenico (a trasmissione autosomica dominante o recessiva); ma, nonostante i grandi sviluppi della ricerca sulle forme familiari di MP, il ruolo dei fattori genetici nelle forme sporadiche appare ancora incerto [25,26].

Di conseguenza, l'utilità clinica dei marcatori genetici nella MP sporadica è sostanzialmente limitata e le associazioni attualmente note non sembrano sufficientemente potenti da consentire una diagnosi predittiva nel singolo paziente.

E' indubbio, tuttavia, che la ricerca di "biomarkers" genetici rappresenta una strada molto promettente.

Conclusioni

Le evidenze disponibili portano alla conclusione che non è possibile allo stato attuale delle conoscenze una diagnosi predittiva certa di MP.

Ciò deriva dal fatto che nessuno dei marcatori identificati riflette con accuratezza il processo patologico che sottende la malattia.

L'eterogeneità fenotipica della MP, del resto, rende difficile l'identificazione di un mar-

catore biologico adeguato in tutte le condizioni.

Tuttavia, la ricerca scientifica ha identificato sintomi clinici non-motori possibile espressione di una fase molto precoce di malattia e metodiche d'indagine strumentale che consentono d'ipotizzare una compromissione del sistema nigro-striatale.

L'approfondimento di tali conoscenze potrebbe, in tempi brevi, consentire l'identificazione di soggetti a rischio per MP ancora in fase pre-sintomatica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973;20:415-455.
- [2] Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL et al. 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, Ghebremedhin E, Rub U et al. Stages in the development of Parkinson's disease related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121-134.
- [4] 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.
- [5] Michell AW, Lewis SJG, Foltynie T, Barker RA. Biomarkers and Parkinson's disease. *Brain* 2004;127:1693-1705.
- [6] Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE et al. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:208-215.
- [7] Becker G, Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord* 2001; 16: 23-32.
- [8] Berg D, Roggendorf W, Schroder U et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002;59:999-1005.
- [9] Walter U, Klein C, Hilker R et al. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 2004;19:1445-1449.
- [10] Gonera EG, van't Hof M, Berger HJ et al. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:871-876.
- [11] Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-245.

- [12] Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B.
Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease.
Neurology 2005;65:1239-1245.
- [13] Ponsen MM, Stoffers D, Booij J et al.
Idiopathic Hyposmia As a Preclinical sign of Parkinson's disease
Ann Neurol 2004;56:173-181.
- [14] Siderowf A, Newberg A, Chou KL et al.
^{99m}Tc]TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification
in early Parkinson disease.
Neurology 2005;64:1716-1720.
- [15] Muller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T.
Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD):
results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up
of de-novo IPD patients.
J Neural Transm 2002;109:805-811.
- [16] Olichney JM, Murphy C, Hofstetter CR et al.
Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1342-1347.
- [17] Abbott RD, Petrovitch H, White LR et al.
Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease.
Neurology 2001;57:456-462.
- [18] 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 behavior disorder.
Neurology 1996;46:388-393.
- [19] Olson EJ, Boeve BF, Silber MH.
Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic,
clinical and laboratory findings in 93 cases.
Brain 2000;123: 331-339.
- [20] Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G et al.
REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study.
Neurol Sci 2005;25:316-321.
- [21] Abbott RD, Ross GW, White LR et al.
Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease
Neurology 2005;65:1442-1446.
- [22] Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J.
Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder.
Neurology 2006;66:845-851.
- [23] Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC et al.
Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder
and olfactory dysfunction as possible indicator for α -synucleinopathy
demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT
Brain 2005;128:126-137.

- [24] Sommer U, Hummel T, Cormann K et al.
Detection of presymptomatic Parkinson's disease:
combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT.
Mov Disord 2004;19:1196-1202.
- [25] Dekker MCJ, Bonifati V, van Duijn CM.
Parkinson's disease: piecing together a genetic jigsaw.
Brain 2003;126:1722-1733.
- [26] Feany MB.
New Genetic Insights into Parkinson's Disease.
New Engl J Med 2004;351:1937-1940.

GENETICA DEL PARKINSON. QUALI LE IMPLICAZIONI PRE-CLINICHE?

Vincenzo Bonifati

Dept. Clinical Genetics, Erasmus MC Rotterdam

I meccanismi molecolari della malattia di Parkinson (PD) restano in gran parte sconosciuti. I risultati di studi biochimici su encefalo di pazienti, modelli cellulari ed animali, hanno suggerito il coinvolgimento del deficit del complesso I mitocondriale, stress ossidativo, misfolding proteico, disfunzioni proteasomali e lisosomali.

Tuttavia, le molteplici interazioni tra queste vie cellulari rendono molto difficile distinguere tra eventi primari e secondari nella patogenesi.

Le scoperte derivanti dagli studi genetici stanno facilitando la dissezione della complessa patogenesi della malattia.

La comprensione dei meccanismi molecolari consentirà di disegnare le future strategie terapeutiche e preventive.

Negli ultimi anni mutazioni in cinque geni (α -synuclein, parkin, DJ-1, PINK1, e LRRK2) sono state chiaramente implicate in alcune forme della malattia di Parkinson.

Tali scoperte hanno profonde implicazioni sul piano scientifico e clinico.

Mutazioni nel gene α -synuclein e LRRK2 causano forme autosomiche dominanti di PD, mentre mutazioni del gene parkin, DJ-1, e PINK1, causano forme autosomiche recessive. Altri geni restano inoltre da scoprire.

Le mutazioni nei geni α -synuclein, DJ-1, e PINK1 sono rare o molto rare, mentre quelle nel gene parkin sono più frequenti soprattutto in pazienti con PD giovanile e/o familiarità-compatibile con trasmissione autosomica recessiva.

La recente identificazione delle mutazioni nel gene Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2, PARK8) nel PD è un fatto senza precedenti a causa della elevata prevalenza di mutazioni sia nei pazienti con PD familiare che in quelli con PD sporadico; inoltre, lo spettro fenotipico clinico-patologico delle mutazioni LRRK2 è ampio ma include nella maggior parte dei casi un quadro indistinguibile dal PD classico ad esordio tardivo.

Mutazioni patogene nel gene LRRK2 sono riscontrabili in circa il 10% dei casi con PD ad esordio tardivo e familiarità compatibile con trasmissione autosomica dominante.

Inoltre, a causa della penetranza incompleta, mutazioni LRRK2 sono anche riscontrate in diversi casi con PD sporadico.

Nel nostro laboratorio abbiamo identificato nello scorso anno, e contemporaneamente ad altri laboratori statunitensi ed inglesi, una singola mutazione, Glicina2019ÆSerina (G2019S), che da sola rappresenta la più frequente causa nota di PD, e più in generale, la più frequente causa di malattia neurodegenerativa umana.

Questa mutazione è presente con elevata frequenza nelle popolazioni Italiana, Spagnola e Portoghese dove è riscontrabile in percentuali che variano tra 5-18% dei PD familiari e 2-6% di quelli sporadici.

G2019S sembra estremamente più frequente tra le popolazioni Arabe del Nord-Africa e tra gli Ebrei Ashkenazi (rispettivamente 13-41% e 30-37% dei PD sporadici e familiari).

Sulla base di queste scoperte, soprattutto relative alle mutazioni nel gene LRRK2 e parkin, ci si aspetta un aumento della richiesta di tests genetici per i pazienti con Parkinson, soprattutto a scopo di diagnosi precoce e diagnosi differenziale, ma anche in qualche

caso, a scopo predittivo (pre-sintomatico).

La reale utilità del test genetico per i suddetti scopi rimane ancora molto dibattuta, e solleva inoltre importanti questioni di tipo etico.

Non esistono ancora linee guida elaborate da parte delle competenti società scientifiche e professionali in risposta alle più recenti scoperte genetiche.

La consulenza genetica dei pazienti con Parkinson e dei loro familiari è al momento molto impegnativa a causa della complessità delle possibili cause e dei meccanismi della malattia, e delle limitazioni nelle nostre attuali conoscenze in materia.

Inoltre, fino a quando indicazioni prognostiche o trattamenti specifici non saranno individuati per i pazienti portatori di specifiche mutazioni, il test genetico non potrà recare sostanziali conseguenze pratiche per i pazienti, almeno non sul piano della condotta terapeutica.

Al momento, sembra opportuno riservare il test genetico a scopo diagnostico o predittivo a casi molto particolari, selezionati da parte del neurologo sulla base della conoscenza dei possibili vantaggi e svantaggi di tale test.

Comunque, a causa delle importanti, potenziali implicazioni per la vita psicologica e sociale del paziente e dei suoi familiari, il test genetico a scopo diagnostico e specialmente quello a scopo predittivo deve essere considerato esclusivamente nel contesto di un team multidisciplinare di professionisti, tra cui neurologi, genetisti medici, e psicologi.

Infine, è importante sottolineare che la scoperta della mutazione G2019S renderà possibile per la prima volta il reclutamento di ampie serie di pazienti ed inoltre di soggetti asintomatici portatori dello stesso, rilevante fattore di rischio.

Questi soggetti saranno estremamente utili per le future ricerche sulla fisiopatologia della malattia (neuroimaging funzionale, neurofisiologia, ecc.), e per la sperimentazione di nuovi farmaci neuroprotettivi in fase pre-sintomatica.

Ringraziamenti

L'Autore ringrazia i pazienti ed i loro familiari per la disponibilità a partecipare agli studi genetici, ed i colleghi dell' "Italian Parkinson Genetics network" per la loro costante e preziosa collaborazione nel corso di molti anni.

BIBLIOGRAFIA

Bonifati V.

The LRRK2-G2019S mutation: opening a novel era in Parkinson's disease genetics.
Eur J Hum Genet 2006; Jul 12 [Epub ahead of print]

McInerney-Leo A, Hadley DW, Gwinn-Hardy K, Hardy J.

Genetic testing in Parkinson's disease.
Mov Disord 2005; 20: 1-10.

Klein C.

Implications of genetics on the diagnosis and care of patients with Parkinson disease.
Arch Neurol 2006; 63: 328-34.

Bonifati V.

The pleomorphic pathology of inherited Parkinson's disease – lessons from LRRK2.
Curr Neurol Neurosci Rep 2006, in press.

Ross OA, Toft M, Whittle AJ, et al.

Lrrk2 and Lewy body disease.
Ann Neurol 2006; 59: 88-93.

Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM

Molecular pathophysiology of Parkinson's disease.
Annu Rev Neurosci 2005; 28: 57-87.

Bonifati V, Oostra BA, Heutink P.

Unraveling the pathogenesis of Parkinson's disease--the contribution of monogenic forms.
Cell Mol Life Sci 2004; 61: 1729-1750.

Zimprich A, Biskup S, Leitner P et al.

Mutations in LRRK2 Cause Autosomal-Dominant Parkinsonism with Pleomorphic Pathology.
Neuron 2004; 44: 601-607.

Di Fonzo A, Rohe CF, Ferreira J et al.

A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease.
Lancet 2005; 365: 412-415.

Nichols WC, Pankratz N, Hernandez D et al.

Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease.
Lancet 2005; 365: 410-412.

Di Fonzo A, Tassorelli C, De Mari M et al.

Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease.
Eur J Hum Genet. 2006; 14: 322-331.

Goldwurm S, Di Fonzo A, Simons EJ et al.
The G6055A (G2019S) mutation in LRRK2 is frequent in both early
and late onset Parkinson's disease and originates from a common ancestor.
J Med Genet 2005; 42: e65.

Lesage S, Durr A, Tazir M et al.
LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs.
N Engl J Med. 2006; 354: 422-423.

Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R et al.
LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews.
N Engl J Med. 2006; 354: 424-425.

IMAGING FUNZIONALE ED INDAGINI STRUMENTALI

Versione aggiornata

Giancarlo Castellano

Servizio Universitario di Medicina Nucleare, Ospedale Molinette di Torino

La malattia di Parkinson (PD) ed i parkinsonismi in generale rappresentano attualmente, insieme ai disturbi cognitivi, uno dei settori di particolare interesse per la Medicina Nucleare, che ha riportato a collaborare strettamente Neurologi e Medici Nucleari.

Ciò dipende verosimilmente dal fatto che in tali patologie il dato funzionale ha un peso maggiore del puro dato anatomico, per cui la Medicina Nucleare, che fornisce informazioni di natura prettamente funzionale, può svolgere un ruolo di primaria importanza. Le metodiche a disposizione sono la PET (Positron Emission Tomography) e la SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) con possibilità di studi di tipo recettoriale, di flusso e di metabolismo delle strutture interessate.

La prima si caratterizza essenzialmente per la potenziale disponibilità di un elevato e crescente numero di radiofarmaci, per la possibilità di associare agli studi di "imaging" valutazioni quantitative assolute dei processi analizzati e per una maggior risoluzione anatomica delle immagini ottenute.

Per contro, le strutture PET sono meno diffuse, anche se in espansione, i costi sono in genere elevati e le potenzialità della PET sono sfruttabili appieno solo con disponibilità in sede di un ciclotrone.

La SPECT può contare su una ampia diffusione dei tomografi e su costi minori, a fronte di minor disponibilità di farmaci (in pratica solo quelli offerti dalla ditte produttrici), di sola analisi semiquantitativa dei fenomeni studiati e di una minor risoluzione.

Nel PD e nei parkinsonismi degenerativi atipici (atrofia multisistemica (MSA), paralisi sopranucleare progressiva (PSP), ecc.), è cruciale lo studio della sinapsi nigro-striatale nei suoi due versanti (pre e postsinaptico), mediante il quale la Medicina Nucleare può dare il suo contributo in fase di definizione di presenza di malattia, diagnosi differenziale, valutazione di gravità e monitoraggio di progressione della malattia, risposta alla terapia.

Il precoce coinvolgimento del versante presinaptico, segno di sofferenza dei neuroni della pars compacta della sostanza nigra, è tipico di tali patologie e l'imaging funzionale permette di differenziarle (in particolare il PD) dal tremore essenziale, dal parkinsonismo iatrogeno, dalla distonia dopa-responsiva (importante la diversità di prognosi rispetto al PD giovanile) e dal parkinsonismo vascolare (entità complessa in cui i risultati non sono univoci e sono ancora oggetto di studio).

Anomalie a questo livello permettono anche di differenziare la demenza con corpi di Lewy, cui si associano sintomi parkinsoniani, dalla demenza di Alzheimer, in cui tali anomalie sono assenti.

La PET offre un approccio multiplo:

- la ^{18}F -fluorodopa, che viene captata dai neuroni della sostanza nigra e successivamente trasformata in dopamina ed immagazzinata in vescicole di trasporto, evidenzia quantità e vitalità di tali neuroni;
- ^{11}C -tetrabenazina, marcatore del trasportatore della dopamina all'interno delle vescicole di trasporto (VMAT2), è anch'esso un indicatore della vitalità cellulare, oltretutto poco sensibile ad interferenze farmacologiche;

- i ligandi del trasportatore della dopamina-DAT (i derivati cocainici ^{11}C -FE-CIT, ^{18}F -FP-CIT ed altri), indicatori del re-uptake della dopamina rilasciata nello spazio sinaptico, considerati i più sensibili e precoci nel rivelare una sofferenza nigrale.

Con la SPECT è possibile solo lo studio del DAT, tuttavia la facile disponibilità del farmaco (^{123}I -FP-CIT, DaTSCAN®) e la sua praticità di utilizzo hanno permesso l'ampia diffusione degli studi di imaging dei disturbi del movimento, rendendoli praticabili da tutti i servizi di Medicina Nucleare.

La cinetica del farmaco, più veloce di quella del suo più importante predecessore (^{123}I -β-CIT), permette l'esecuzione dell'esame in unica giornata, con durata dell'acquisizione accettabile per il paziente e con immagini di "facile" interpretabilità.

Lo studio del DAT risente di poche interferenze farmacologiche: tra i pochi farmaci che vengono indicati come interferenti con la fissazione dei ligandi, e che quindi devono essere interrotti prima dell'esame, vi è in particolare la sertralina (Zoloft®), antidepressivo appartenente agli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina; per gli altri antidepressivi vi sono indicazioni non univoche in letteratura e la loro sospensione, considerata non necessaria, può essere tuttavia prudenziale.

Alla abituale analisi qualitativa delle immagini (le strutture normalmente visualizzate sono la testa dei nuclei caudati ed i putamen) viene associata l'analisi semiquantitativa mediante il calcolo della percentuale di concentrazione del radiofarmaco nelle strutture studiate (legame specifico) rispetto ad aree di riferimento, in generale aree occipitali definite allo stesso livello cranio-caudale dei nuclei della base (considerate come zone di legame aspecifico).

Altro possibile approccio di analisi, applicabile anche ad esami PET, è quello della valutazione statistico-parametrica (SPM) che calcola, e permette di rappresentare per immagini, la significatività statistica della differenza di concentrazione dei radiofarmaci nelle regioni studiate in un gruppo omogeneo di pazienti rispetto ad un gruppo di soggetti normali oppure in gruppi diversi di pazienti.

Esistono riscontri che la sensibilità e la precocità del DaTSCAN nell'individuare la presenza di malattia contribuiscono ad abbreviare la durata dell'iter diagnostico dei pazienti, non trascurabile dal punto di vista psicologico, e ad indirizzare gli stessi alla terapia più appropriata generando un risparmio nella spesa sanitaria relativa alla gestione della malattia stessa.

Lo studio del versante post-sinaptico può anch'esso essere effettuato sia con PET sia con SPECT. Pur se con alcune riserve, esso viene proposto come approccio alla diagnosi differenziale tra PD e parkinsonismi atipici.

Nel PD in fase iniziale l'esposizione dei recettori della dopamina è normale o addirittura aumentata ("up-regulation") mentre nelle forme atipiche essa risulta ridotta; da qui l'utilizzo di ligandi dei recettori post-sinaptici D1 e soprattutto D2.

A differenza degli studi presinaptici a questo livello sono molto maggiori le interferenze farmacologiche: prima dell'esecuzione degli esami devono essere sospesi sia i farmaci dopamino-agonisti (L-DOPA, agonisti recettoriali diretti, agonisti indiretti) sia gli antidopaminergici (neurolettici, metoclopramide, altri).

La PET dispone di ligandi sia per i recettori D1 (^{11}C -SCH 23390, ^{11}C -NND 112, altri) sia i D2 (^{11}C -raclopride, ^{11}C -N-metilpiperone, altri).

Per la SPECT sono stati proposti alcuni radiofarmaci per i recettori D2 (^{123}I -epidepride, ^{123}I -IBF, ^{123}I -iodobenzamide), ma l'unico disponibile in commercio è la ^{123}I -iodobenzamide (IBZM®).

L'interpretazione qualitativa delle immagini è più difficoltosa rispetto agli studi del DAT, per cui è indispensabile associare la valutazione semiquantitativa; in questo caso vengono considerate come aree di legame aspecifico le zone frontali o gli emisferi cerebellari.

L'IBZM, come gli analoghi PET, è stata inizialmente proposta anche nelle patologie con disturbi ipercinetici che colpiscono primitivamente lo striato, tra esse la corea di

Huntington; tale utilizzo risulta però, al momento, superato.

La PET e la SPECT consentono di studiare anche metabolismo del glucosio (solo con PET), flusso e vitalità neuronale per evidenziare gli eventuali difetti sia a livello dei nuclei della base sia della corteccia cerebrale.

Con la PET viene indagato soprattutto il metabolismo del glucosio mediante ^{18}F -FDG; nel PD, ad esempio, è stato possibile evidenziare riduzione od aumento del metabolismo in corrispondenza delle strutture che, nel circuito nigro-strio-pallido-talamo-corticale, risultano rispettivamente inibite o eccitate.

Gli studi di flusso sono meno utilizzati di quelli di metabolismo rispetto ai quali forniscono dati paragonabili; possono essere associati a studi di attivazione.

Per la SPECT si utilizzano $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, radiofarmaci che si distribuiscono in base al flusso ematico che raggiunge i neuroni, ma che restano ivi intrappolati grazie ad un processo di trasformazione da lipofili in idrofili.

Poiché per questo processo è necessario un consumo di energia, i due radiofarmaci sono da intendere come indicatori di vitalità piuttosto che di perfusione.

Il loro utilizzo viene proposto per differenziare i parkinsonismi degenerativi atipici (ipoconcentrazione) dal PD (normoconcentrazione), nonché, come detto, per evidenziare gli eventuali deficit perfusionali corticali associati.

Da alcuni autori è stata introdotta, e sta suscitando crescente interesse, la scintigrafia cardiaca (planare o SPECT) con meta-iodo-benzilguanidina (^{123}I -MIBG), un analogo noradrenale già impiegato per lo studio dell'innervazione simpatica cardiaca nella patologia cardiovascolare.

Poiché tale innervazione risulta compromessa nel PD ed integra nella MSA, la scintigrafia, associata a valutazione semiquantitativa, è proposta sia per la diagnosi di PD sia, soprattutto, per la sua differenziazione dalla MSA.

L'imaging funzionale medico nucleare ha dunque varie possibilità di approccio a PD e parkinsonismi, il cui impiego, data la diversa complessità, deve ovviamente tener conto delle singole realtà operative.

Alcune delle tecniche riscuotono al momento notevole interesse da parte dei clinici e verosimilmente ancora di più ne riscuoteranno con la comparsa di nuovi radiofarmaci e con lo sviluppo delle opzioni terapeutiche mediche e chirurgiche.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Snow B.J, Tooyama I., McGeer E.G. et al.
Human positron emission tomographic [¹⁸F]fluorodopa correlate with dopamine cell counts and levels.
Ann Neurol 1993;34:324-30.
- 2) Kazumata K., Dhawan V., Chaly T. et al.
Dopamine transporter imaging with fluorine-¹⁸-FPCIT and PET.
J Nucl Med 1998;39:1521-30
- 3) Antonimi A., Schwarz J., Oertel W.H. et al.
Long-term changes of striatal dopamine D2 receptors in patients with Parkinson's disease: a study positron emission tomography and [¹¹C]raclopride.
Movement Disorders 1997;12:33-8
- 4) Eidelberg D., Moeller J.R., Kazumata K. et al.
Metabolic correlates of pallidal neuronal activity in Parkinson's disease.
Brain 1997;120:1315-24
- 5) Benamer T.S., Patterson J. and Grosset D.G.
Accurate differentiation of Parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [¹²³I]-FP-CIT SPECT imaging: the [¹²³I]-FP-CIT study group.
Movement Disorders 2000;15:503-10
- 6) Van Royen E., Verhoeff N.F.L.G., Speelman J.D. et al.
Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy/ diminished striatal D2 dopamine receptor activity demonstrated by ¹²³I-IBZM single photon emission computed tomography.
Arch Neurol 1993;50:513-6
- 7) Antonimi A., DeNotaris R.
PET and SPECT functional imaging in Parkinson's disease.
Sleep Medicine 2004;5:201-6
- 8) Orimo S., Ozawa E., Nakade S. et al.
(¹²³I)-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67:189-94.

TERAPIE NEUROPROTETTIVE SPERIMENTALI

Giovanni Fabbrini, Cinzia Aurilia

Dipartimento Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

La disponibilità di interventi farmacologici in grado di rallentare o addirittura fermare la progressione della malattia di Parkinson (PD) rappresenterebbe un reale mutamento nel modo di affrontare la terapia medica di questa condizione.

Tuttavia l'obiettivo della neuroprotezione sembra ancora lontano nonostante siano in corso di sviluppo una serie di approcci molto promettenti.

Molti problemi complicano lo studio dell'effetto di terapie neuroprotettive nella PD.

Tra questi vanno citati in particolare:

- a) l'effetto confondente del possibile effetto sintomatico di molte delle molecole testate,
- b) l'effetto placebo,
- c) la difficoltà nella scelta dell'endpoint ottimale,
- d) la mancanza di markers non clinici per valutare l'effetto delle terapie adottate.

Dal punto vista più speculativo le strategie neuroprotettive deriveranno direttamente da quegli studi che sono diretti alla comprensione dei meccanismi sottostanti la neurodegenerazione e la morte cellulare.

Attualmente si ritiene che il principale meccanismo alla base della neurodegenerazione in corso di PD sia associato ad una cascata di eventi che comprendono lo stress ossidativo, le anomalie del funzionamento mitocondriale, la alterata funzionalità del sistema ubiquitino-proteasoma nell'eliminazione di proteine inattive o disfunzionali, la eccitotossicità, i meccanismi infiammatori e possibilmente altri meccanismi non ancora identificati (Dawson e Dawson, 2003).

Molte evidenze suggeriscono che in corso di PD la morte cellulare avvenga, qualsiasi sia la causa iniziale, attraverso il meccanismo della apoptosi (Hirsch et al, 1999).

Lo sviluppo di nuove terapie per la neuroprotezione è molto rapido.

Tuttavia in una recente pubblicazione dedicata alla identificazione di molecole potenzialmente utilizzabili in trials clinici sulla neuroprotezione nella PD (Ravina et al, 2003), solo alcuni composti sembrano essere reali candidati per studi clinici di fase II o III.

Verranno brevemente passate in rassegna alcuni dei composti o classe di composti potenzialmente più utili nell'ambito della neuroprotezione in corso di PD.

a) Inibitori delle Monoaminossidasi (MAO-I)

Rasagilina:

La Rasagilina è una propargilamina e si comporta come un inibitore selettivo, potente ed irreversibile delle MAO-B, e diversamente dalla selegilina non possiede metaboliti attivi amfetamino-simili.

A parte la attività sull'enzima MAO, le proprietà neuroprotettive della rasagilina possono essere legate alla capacità di inibire l'apoptosi cellulare a tre livelli:

- 1) la traslocazione intranucleare dell'enzima glicolitico gliceraldeide-3-fosfato-deidrogenasi;
- 2) l'induzione di bcl-2;
- 3) l'attivazione della permeabilità mitocondriale.

Studi clinici hanno confermato la potenziale utilità di questo farmaco nel trattamento della PD.

In pazienti in fase precoce di malattia (studio TEMPO) la rasagilina si è dimostrata superiore al placebo nel migliorare i punteggi secondo la Unified PD Rating Scale (UPDRS) relativi allo stato motorio e alle attività della vita quotidiana.

Un numero maggiore di pazienti nel braccio placebo (16.7%) di quelli nel braccio trattamento attivo (11.2%) necessitavano di levodopa (LD) entro i 12 mesi dall'inizio dello studio, anche se questo dato non era statisticamente significativo.

Questo studio comprendeva anche un gruppo di pazienti trattato per soli 6 mesi con placebo e che iniziava il trattamento attivo solo dopo questo intervallo di tempo (delayed treatment).

Il dato interessante derivato da questo disegno sperimentale, anche se da considerare come preliminare, è la dimostrazione che i pazienti che iniziavano il trattamento con il farmaco attivo in ritardo rispetto al gruppo trattato sin dall'inizio con rasagilina, non raggiungevano a 12 mesi il grado di miglioramento mostrato da questi pazienti, ad indicare la presenza non solo di un effetto sintomatico ma di un potenziale effetto neuroprotettivo (Parkinson Study Group, 2002, 2004).

Zydis selegilina:

L'utilità clinica della selegilina convenzionale è probabilmente ridotta dal problema della bassa biodisponibilità di questa molecola, che subisce un esteso metabolismo first pass, e dalla presenza di metaboliti attivi simil-amfetaminici.

La Zydis selegilina (una compressa a rapida disintegrazione) si dissolve in bocca a contatto con la saliva e viene assorbita a livello pregastrico, fornendo elevati livelli plasmatici di selegilina in assenza quasi di metaboliti amfetaminici e con riduzione al minimo del metabolismo epatico di primo passaggio (Seager, 1998).

Solo pochi studi clinici sono disponibili per dimostrare la potenziale utilità di questo farmaco.

Uno di questi studi in realtà non ha valutato la potenziale attività protettiva del farmaco, ma la sua utilità nell'aumentare il tempo on in pazienti parkinsoniani avanzati con fluttuazioni motorie (Waters et al, 2004).

b) Modulatori della funzione mitocondriale

Coenzima q10:

Si tratta di un supplemento dietetico in grado di incrementare l'attività del complesso mitocondriale I capace di agire come antiossidante.

L'evidenza preliminare suggerisce che la dose di 1200 mg /giorno, ben tollerata, possa rallentare il declino clinico (misurato attraverso la scala UPDRS) dei pazienti (Shults et al, 2002).

Creatina:

Anche la creatina può essere considerata un supplemento alimentare.

La creatina viene convertita in fosfocreatina, un metabolita che funziona come un sistema tampone in grado di trasferire un gruppo fosforo all'ADP.

La capacità neuroprotettiva della creatina è stata dimostrata in un modello di malattia nel roditore (attraverso la somministrazione di MPTP) (Matthews et al, 1999).

Sono in corso "futility studies" adoperando la combinazione creatina-minociclina (NINDS NET-PD Investigators, 2006).

c) Altri meccanismi

Estrogeni:

Dati epidemiologici suggeriscono una riduzione dell'incidenza del PD nelle donne (Currie et al, 2004), ed inoltre sono disponibili diversi modelli animali nei quali gli estrogeni dimostrano una potenziale attività neuroprotettiva.

I meccanismi potrebbero risiedere in un effetto neurotrofo così come in una attività antiossidante (Dluzen and Horstink, 2003).

Ganglioside GM1:

Si tratta di un componente delle membrane neuronali, può facilitare l'azione neurotrofa del BDNF e del GDNF, può inibire l'apoptosi ed esercitare azione neuroprotettiva contro l'attività neurotossica degli aminoacidi eccitatori.

Alcuni studi preliminari nel PD suggeriscono che il prodotto è ben tollerato e può avere un effetto sintomatico, almeno nel trattamento a breve termine (Schneider, 1998).

Neuroimmunofiline:

I ligandi della neuroimmunofilina (NILs) sono farmaci derivati dall'immunosoppressore FK506 (tacrolimus) che possiede una potenziale efficacia nel correggere la degenerazione neuronale e nel prevenire la morte cellulare (Gold e Nutt, 2002).

In modelli animali di PD sono in grado di favorire il re-sprouting ed hanno proprietà neurotrofiche.

Alcune evidenze sperimentali suggeriscono che le NILs possano agire attraverso meccanismi regolatori dei recettori steroidei ormonali.

Altri studi dimostrano che le NILs possono proteggere i neuroni attraverso la attivazione antiossidante del glutatione e stimolano la ricrescita neuronale inducendo la produzione di fattori neurotrofici.

I primi studi clinici hanno avuto risultati alterni.

In uno di questi, non è stato osservato alcun miglioramento motorio in pazienti con PD moderato-grave al termine dei 6 mesi di trattamento con la neuroimmunofilina GPI 1485, sebbene studi SPECT dimostrassero una riduzione della perdita di terminali dopaminergici nei pazienti trattati con le dosi maggiori di GPI 1485 (Poulter et al, 2004)

Inibitori della infiammazione della microglia (inibitori apoptosi):

La kinasi c-Jun NH2 (JNK) può essere attivata dallo stress cellulare e la sua attivazione correla con misure di morte cellulare.

Questa via metabolica è pertanto un possibile bersaglio per lo sviluppo di terapie neuroprotettive in corso di PD.

La molecola CEP-1347 blocca l'attivazione della via apoptotica Jun/JNK in neuroni esposti a vari elementi patogeni e riduce il fenomeno neurodegenerativo in modelli animali di PD, associato possibilmente all'attivazione della microglia.

Il CEP-1347 è in grado di ridurre la produzione di citochine in colture di microglia umana e di roditore, ed in linee cellulari derivate dai monociti o dai macrofagi stimulate con varie endotossine o con il peptide Abeta1-40, implicato nella formazione di placche amiloidi. Inoltre, il CEP-1347 è in grado di inibire nel topo la produzione cerebrale di TNF indotta dalla iniezione intracerebroventricolare di lipopolisaccaride (Lund et al, 2005). Infine, CEP-1347 può agire anche come agente prettamente antinfiammatorio (Johnston e Brotchie, 2004).

La sicurezza e tollerabilità di CEP-1347 è stata recentemente studiata in 30 pazienti affetti da malattia di Parkinson.

Il farmaco è stato ben tollerato e non ha mostrato effetti acuti sui sintomi parkinsoniani né sulla farmacocinetica della LD (Parkinson Study Group, 2004).

Minociclina:

La minociclina è una tetraciclina di seconda generazione, antibiotico semisintetico, che attraversa la barriera ematoencefalica e può inibire gli eventi infiammatori correlati all'attivazione della microglia e la cascata apoptotica.

Diversi studi hanno dimostrato che la minociclina esercita azioni neuroprotettive in modelli animali di trauma del sistema nervoso centrale e di malattie neurodegenerative; in particolare, questa sostanza è in grado di favorire la sopravvivenza di neuroni nigrostriatali dopaminergici nel modello MPTP (Du et al, 2001).

La minociclina è stata studiata in un "futility study" nella malattia di Parkinson in combinazione con la creatina (NINDS NET-PD Investigators, 2006).

BIBLIOGRAFIA

Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM, Bennett JP, Wooten GF.
Postmenopausal estrogens use affects the risk of Parkinson disease.
Arch Neurol 2004;61:886-888.

Dawson TM, Dawson VL.
Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease.
Science 2003;302:819-822.

Dluzen D, Horstink M.
Estrogens as neuroprotectant of nigrostriatal dopaminergic system:
laboratory and clinical studies.
Endocrine 2003; 21:67-75.

Du Y, Ma Z, Lin S.
Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model
of Parkinson's disease.
PNAS 2001;98:1469-1474.

Gold BG, Nutt JG.
Neuroimmunophilin ligands in the treatment of Parkinson's disease.
Curr Op Pharm 2002;2:82-86.

Hill MP, Brotchie JM.
The adrenergic receptor agonist, clonidine, potentiates the anti-parkinsonian action
of the selective kappa-opioid receptor agonist, enadoline,
in the monoamine-depleted rat.
Br J Pharmacol 1999;128:1577-1585.

Hirsch EC, Hunot S, Faucheux B et al.
Dopaminergic neurons degenerate by apoptosis in Parkinson's disease.
Mov Disord 1999;14:383-385.

Johnston TH, Brotchie JM.
Drugs in development for Parkinson's disease.
Curr Op Invest Drugs 2004;173:2762-2770.

Lund S, Porzgen P, Mortensen AL, et al.
Inhibition of microglial inflammation by the MLK inhibitor CEP-1347.
J Neurochemistry 2005;92:1439-1451.

Matthews RT, Ferrante RJ, Klivenyi P et al.
Creatine and cyclocreatine attenuate MPTP neurotoxicity.
Exp Neurology 1999;157:142-149.

NINDS NET-PD Investigators.
A randomized, double blind, futility clinical trial of creatine and minocycline
in early Parkinson disease.
Neurology 2006; 66:664-671

Parkinson Study Group.

A controlled trial of rasagiline in early Parkinson's disease (the TEMPO study).

Arch Neurol 2002; 59:1939-1943.

Parkinson Study Group.

A controlled, randomized, delayed start study of rasagiline in early Parkinson's disease.

Arch Neurol 2004;61:561-566.

Parkinson Study Group.

The safety and tolerability of a mixed lineage kinase inhibitor (CEP-1347) in PD.

Neurology 2004;62:330-332.

Poulter MO, Payne KB, Steiner JP.

Neuroimmunophilins: a novel drug therapy for the reversal of neurodegenerative disease?

Neuroscience 2004;128:1-6.

Ravina BM, Fagan SC, Hart RG et al (2003).

Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease.

A systematic assessment.

Neurology 60:1234-1240.

Schneider JS.

GM1 ganglioside in the treatment of Parkinson's disease.

Ann New York Acad Sci 1998;845:363-373.

Seager H.

Drug-delivery products and the Zydys fast-dissolving dosage form.

J Pharmacy Pharmacol 1998;50:375-382.

Shults CW, Oakes D, Kieburtz K et al, and the Parkinson study group.

Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence for slowing of the functional decline.

Arch Neurol 2002;59:1541-1550.

Waters CH, Sethi KD, Hauser RA et al.

Zydys selegiline reduces off time in Parkinson's disease with motor fluctuations: a 3 month randomized, placebo controlled study.

Mov Disord 2004;19:426-432.

ALTERAZIONI NEUROCHIMICHE PRECOCI

Mauro Fasano

Centro di Neuroscienze, Università dell'Insubria. Busto Arsizio (VA)

Il processo neurodegenerativo associato alla malattia di Parkinson è caratterizzato dalla progressiva formazione di corpi di inclusione che contengono la proteina alfa-sinucleina in selezionate popolazioni cellulari.

Alfa-sinucleina è nota in quanto sono riportate tre mutazioni della sua sequenza codificante, così come duplicazioni e triplicazioni del gene (Eriksen et al., 2003).

Al di là delle forme genetiche, tuttavia, l'aggregazione di alfa-sinucleina è un processo comune nella forma sporadica della malattia.

Nonostante questa proteina sia stata identificata soltanto nel 1997 grazie alla prima mutazione associata alla forma genetica PARK1 (Polymeropoulos et al., 1997), essa è subito risultata essere la principale componente dei corpi di Lewy (Mezey et al., 1998), descritti fin dal 1912 come marcatori istologici della malattia.

L'aggregazione di alfa-sinucleina all'interno del neurone dopaminergico avviene con considerevole anticipo rispetto alla comparsa dei sintomi motori.

La letteratura recente ha infatti dimostrato come la deposizione di alfa-sinucleina abbia inizio a livello del midollo allungato per procedere verso il tronco, il mesencefalo ed infine raggiungere strutture corticali.

La deposizione a livello nigrale coincide con lo stadio II di questo processo, quando ancora i sintomi motori non sono evidenti (Braak et al., 2006).

Sebbene non sia possibile definire un'unica causa che determini l'aumento di concentrazione di alfa-sinucleina, a questo processo possono contribuire fattori genetici (duplicazione o triplicazione del gene, PARK4) o metabolici (alterazione della via ubiquitina-proteasoma, modificazioni post-sintetiche della proteina).

L'accumulo della proteina ne facilita l'organizzazione in protofibrille, così come le mutazioni puntiformi (PARK1).

Questi aggregati possono a loro volta interagire con le membrane delle vescicole presinaptiche permeabilizzandole con la conseguente fuoriuscita della dopamina nel citosol (Rochet et al., 2004).

Questa si ossida per effetto della variazione del potenziale redox con la formazione di specie reattive dell'ossigeno e dopaminochinone, il quale agisce sia inibendo l'attività mitocondriale, sia stabilizzando le protofibrille di alfa-sinucleina e rallentando la loro eliminazione sotto forma di corpi di Lewy (Conway et al., 2001).

L'elevata concentrazione di alfa-sinucleina nei neuroni dopaminergici è testimoniata dall'evidente incorporazione della proteina nei granuli residui di neuromelanina estratti da tessuto mesencefalico di pazienti (Fasano et al., 2003).

L'aumento del pool citosolico di dopamina è di per sé causa di stress ossidativo in quanto il neurotrasmettitore, ossidandosi spontaneamente, produce specie reattive dell'ossigeno.

In condizioni fisiologiche le specie reattive dell'ossigeno sono eliminate dal corredo enzimatico di difesa della cellula, ed il dopaminochinone è inertizzato sotto forma di neuromelanina (Fasano et al., 2006a).

In condizioni patologiche il complesso edificio della neuromelanina che al suo interno sequestra considerevoli quantità di ferro tende a disgregarsi (con la nota depigmentazione della substantia nigra) rilasciando un pool di piccoli complessi di ferro che amplificano i processi ossidativi (Fasano et al., 2006a, 2006b).

Evidenze di stress ossidativo a livello centrale si sono ottenute con svariate metodologie su campioni autoptici.

In particolare, l'analisi proteomica dei tessuti post-mortem permette di evidenziare le proteine coinvolte nel processo patogenetico (Basso et al., 2004).

Quarantaquattro proteine espresse in questa regione cerebrale sono state identificate mediante peptide mass fingerprinting.

Tra queste, nove presentano variazioni dei livelli di espressione.

Le catene L e M del neurofilamento sono meno abbondanti nei soggetti parkinsoniani, mentre la perossiredossina II, il complesso mitocondriale III, la catena D dell'ATP sintasi, la complessina I, la profilina, la subunità delta dei canali del calcio di tipo L, e le proteine leganti gli acidi grassi sono maggiormente espressi nei pazienti rispetto ai controlli (Basso et al., 2004).

Oltre alla consolidata teoria del coinvolgimento dello stress ossidativo nel processo patogenetico, suggerito dalla sovraespressione di proteine mitocondriali e di scavenger delle specie reattive dell'ossigeno, questi risultati indicano il possibile potenziamento del meccanismo segnaletico afferente alla SNc in seguito alla degenerazione dei neuroni dopaminergici.

Tuttavia, nessuno di questi indicatori può essere considerato predittivo a livello precoce, se non per il fatto che permettono di pianificare metodologie di imaging funzionale mirate.

Ad esempio, la misura del tempo di rilassamento T1 nelle immagini di risonanza magnetica permette di visualizzare precocemente la liberazione di ferro a livello nigrale (Mondino et al., 2002); la combinazione di immagini SPECT, sonografia transcranica e test olfattivi è stata proposta come metodo di valutazione presintomatica della malattia di Parkinson (Sommer et al., 2004).

Alterazioni biochimiche che possono testimoniare processi ossidativi a livello centrale sono state riscontrate nel liquido cefalorachidiano di pazienti di svariate malattie neurodegenerative (Migliore et al., 2005).

In particolare sono stati riscontrati livelli superiori alla norma di malonildialdeide ed altri prodotti finali di ossidazione lipidica nel liquor di pazienti parkinsoniani, ma anche nel plasma (Ilic et al., 1999; Serra et al., 2001).

L'aggregazione di alfa-sinucleina avviene anche nel sistema nervoso enterico, con un coinvolgimento non ancora chiarito del nervo vago, in uno stadio sicuramente precoce della malattia (Braak et al., 2006).

Questa evidenza apre la strada alla ricerca di marcatori precoci al di fuori del sistema nervoso centrale.

Le cellule immunitarie (i linfociti in particolare) potrebbero riflettere il "profilo" sistemico; infatti, l'alfa-sinucleina è sovra-espressa nei linfociti dei casi sporadici di PD, e la sua espressione correla con i marker apoptotici (Kim et al., 2004).

Inoltre, la dopamina possiede una complessa attività regolatoria del processo apoptotico a livello dei linfociti umani, che esprimono un intrinseco sistema dopaminergico (Cosentino et al., 2002, 2004).

Queste osservazioni, insieme alla necessità di individuare marker periferici della malattia, possibilmente di facile utilizzo, hanno portato a rivolgere l'attenzione sulle cellule ematiche periferiche, che hanno dimostrato possedere alcune delle variazioni osservate a livello nigrale - ad esempio una diminuzione dell'attività del complesso I o l'aumento dello stress ossidativo (Martignoni et al., 1999; Migliore et al., 2002).

Sono anche di notevole rilevanza le alterazioni dell'espressione del recettore dopaminergico in linfociti di pazienti affetti da malattia di Parkinson riportate in letteratura (Nagai et al., 1996; Barbanti et al., 1999); inoltre, sono stati osservati una diminuzione del rapporto fra cellule T CD4+ e CD8+, un minor numero di cellule T CD4+CD25+ ed un significativo aumento del rapporto fra le cellule T producenti INF-gamma e IL-4 nei pazienti (Baba et al., 2005).

A livello molecolare, è stato osservato che l'espressione del fattore trascrizionale Nurr-1, critico per lo sviluppo del sistema dopaminergico, è ridotta nei pazienti parkinsoniani sia a livello mesencefalico, sia nei linfociti circolanti (Jankovic et al., 2005).

Differenze nell'attività enzimatica del proteasoma e di alcune caspasi sono state riscontrate nei linfociti circolanti di pazienti parkinsoniani, ma non in individui affetti da malattia di Alzheimer (Blandini et al., 2006).

Alla ricerca di proteine differenzialmente espresse o differenzialmente modificate si presta l'approccio proteomico.

La proteomica è un potente strumento di analisi che permette di comprendere come l'espressione proteica viene modificata durante la patogenesi di una malattia.

Sebbene l'approccio proteomico nelle neuroscienze sia recente, numerose pubblicazioni sullo studio dei meccanismi patogenetici in numerose patologie neurodegenerative sono state prodotte negli ultimi due anni, in particolare a riguardo della malattia di Alzheimer (Sheta et al., 2006).

Dati attualmente in corso di pubblicazione mostrano significative differenze nei livelli di espressione proteica in pazienti affetti da forme sporadiche di malattia di Parkinson.

Le proteine che hanno mostrato una variazione significativa di espressione sono state identificate mediante spettrometria di massa.

Per valutare l'effetto del trattamento farmacologico, mappe 2-DE di estratti proteici linfocitari dei pazienti sotto terapia farmacologica sono state confrontate con quelle di soggetti sani e di pazienti sottoposti al trattamento chirurgico di deep brain stimulation del nucleo subtalamico ai quali è stata significativamente ridotta la somministrazione di L-DOPA, farmaco con marcate caratteristiche ossidanti.

Queste proteine variano significativamente non per effetto della somministrazione di L-DOPA e pertanto potrebbero costituire biomarker periferici della neurodegenerazione specifica nella malattia di Parkinson.

BIBLIOGRAFIA

- Baba Y, Kuroiwa A, Uitti RJ, Wszolek ZK, Yamada T.
Alterations of T-lymphocyte populations in Parkinson disease.
Parkinsonism Rel Disord. 2005; 11:493-498.
- Barbanti P, Fabbrini G, Ricci A, et al.
Increased expression of dopamine receptors on lymphocytes in Parkinson's disease.
Mov Disord. 1999; 14:764-771.
- Basso M, Giraudo S, Corpillo D, Bergamasco B, Lopiano L, Fasano M.
Proteome analysis of human substantia nigra in Parkinson's disease.
Proteomics. 2004; 4:3943-3952.
- Blandini F, Sinforiani E, Pacchetti C, Samuele A, Bazzini E, Zangaglia R, Nappi G, Martignoni E.
Peripheral proteasome and caspase activity in Parkinson disease and Alzheimer disease.
Neurology. 2006; 66:529-534.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K.
Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology.
Cell Tissue Res. 2004; 318:121-134.
- 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. 2006; 396:67-72.
- Conway KA, Rochet JC, Bieganski RM, Lansbury PT Jr.
Kinetic stabilization of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alpha-synuclein adduct.
Science. 2001; 294:1346-1349.
- Cosentino M, Zaffaroni M, Marino F, Bombelli R, Ferrari M, Rasini E, Lecchini S, Ghezzi A, Frigo G.
Catecholamine production and tyrosine hydroxylase expression in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients: effect of cell stimulation and possible relevance for activation-induced apoptosis.
J Neuroimmunol. 2002; 133:233-240.
- Cosentino M, Rasini E, Colombo C, Marino F, Blandini F, Ferrari M, Samuele A, Lecchini S, Nappi G, Frigo G.
Dopaminergic modulation of oxidative stress and apoptosis in human peripheral blood lymphocytes: evidence for a D1-like receptor-dependent protective effect.
Free Rad Biol Med. 2004; 36:1233-1240.
- Eriksen JL, Dawson TM, Dickson DW, Petrucelli L.
Caught in the act: alpha-synuclein is the culprit in Parkinson's disease.
Neuron. 2003; 40:453-456.

Fasano M, Bergamasco B, Lopiano L.
Modifications of the iron-neuromelanin system in Parkinson's disease.
J Neurochem. 2006a; 96:909-916.

Fasano M, Bergamasco B, Lopiano L.
Is neuromelanin changed in Parkinson's disease?
Investigations by magnetic spectroscopies.
J Neural Transm. 2006b; 113:769-774.

Fasano M, Giraud S, Coha S, Bergamasco B, Lopiano L.
Residual substantia nigra neuromelanin in Parkinson's disease is cross-linked
to alpha-synuclein.
Neurochem Int. 2003; 42:603-606.

Ilic TV, Jovanovic M, Jovicic A, Tomovic M.
Oxidative stress indicators are elevated in de novo Parkinson's disease patients.
Funct Neurol. 1999; 14:141-147.

Jankovic J, Chen S, Le WD.
The role of Nurr1 in the development of dopaminergic neurons and Parkinson's disease.
Prog Neurobiol. 2005; 77:128-138.

Kim S, Jeon BS, Heo C, Im PS, Ahn TB, Seo JH, Kim HS, Park CH,
Choi SH, Cho SH, Lee WJ, Suh YH.
Alpha-synuclein induces apoptosis by altered expression in human peripheral
lymphocyte in Parkinson's disease.
FASEB J. 2004; 18:1615-1617.

Martignoni E, Blandini F, Godi L, Desideri S, Pacchetti C, Mancini F, Nappi G.
Peripheral markers of oxidative stress in Parkinson's disease.
The role of L-DOPA.
Free Radic Biol Med. 1999; 27:428-437.

Mezey E, Dehejia AM, Harta G, Tresser N, Suchy SF,
Nussbaum RL, Brownstein MJ, Polymeropoulos MH.
Alpha synuclein is present in Lewy bodies in sporadic Parkinson's disease.
Mol Psychiatry. 1998; 3:493-499.

Migliore L, Petrozzi L, Lucetti C, et al.
Oxidative damage and cytogenetic analysis in leukocytes of Parkinson's disease
patients. *Neurology* 2002; 58:1809-1815.

Migliore L, Fontana I, Colognato R, Coppede F, Siciliano G, Murri L.
Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress
in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases.
Neurobiol Aging. 2005; 26:587-595.

Mondino F, Filippi P, Magliola U, Duca S.
Magnetic resonance relaxometry in Parkinson's disease.
Neurol Sci. 2002; 23 Suppl 2:S87-88.

Nagai Y, Ueno S, Saeki Y, Soga F, Hirano M, Yanagihara T.
Decrease of the D3 dopamine receptor mRNA expression in lymphocytes
from patients with Parkinson's disease.
Neurology 1996; 46:791-795.

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al.
Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease.
Science. 1997; 276:2045-2047.

Rochet JC, Outeiro TF, Conway KA, Ding TT, Volles MJ, Lashuel HA, Bieganski RM,
Lindquist SL, Lansbury PT.
Interactions among alpha-synuclein, dopamine, and biomembranes:
some clues for understanding neurodegeneration in Parkinson's disease.
J Mol Neurosci. 2004; 23:23-34.

Serra JA, Dominguez RO, de Lustig ES, Guareschi EM, Famulari AL,
Bartolome EL, Marschoff ER.
Parkinson's disease is associated with oxidative stress:
comparison of peripheral antioxidant profiles in living Parkinson's, Alzheimer's
and vascular dementia patients.
J Neural Transm. 2001; 108:1135-1148.

Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H.
Detection of presymptomatic Parkinson's disease:
combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT.
Mov Disord. 2004; 19:1196-1202.

PERSONALITÀ PREMORBOSA E DISTURBI AFFETTIVI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Letterio Morgante

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed Anestesiologiche, Università di Messina

Nell'ultimo decennio parecchi studi sperimentali e clinici hanno focalizzato il loro campo di interesse verso la ricerca di possibili meccanismi di neuroprotezione nella malattia di Parkinson con l'obiettivo di sviluppare strategie terapeutiche che possano influenzare favorevolmente la storia naturale della malattia.

In questo contesto diventa estremamente importante la possibilità di una diagnosi precoce o preclinica, preferibilmente prima dell'esordio dei sintomi convenzionali, attraverso tecniche o indicatori che possano predire il rischio di sviluppare la malattia (test genetici, olfattometria per i disturbi dell'odorato, polisonnografia per i disturbi del sonno ecc).

In questo ambito, un aspetto, che da sempre ha stimolato la fantasia dei neurologi è se, in fase preclinica di malattia, sia definibile un particolare profilo di personalità.

Già nel 1875 Charcot (1) ipotizzava che una particolare struttura personale potesse scaturire da una vulnerabilità ereditaria e da fattori emozionali.

E ancora nel 1913 Camp (2) suggeriva che nei soggetti parkinsoniani le linee di personalità erano fondamentalmente caratterizzate da alta rettitudine morale.

In studi più recenti, uno di tipo caso-controllo (3) e un altro (4) fondato su una revisione della letteratura, e in parecchi successivi lavori si ipotizzava che i parkinsoniani mostrano una personalità caratterizzata da inflessibilità emozionale e una predisposizione alla malattia depressiva che può precedere lo sviluppo della compromissione motoria (5-12). Tuttavia la possibilità di dimostrare una definita personalità premorbosa nell'ambito della Malattia di Parkinson, è obiettivo estremamente difficile, per le notevoli implicazioni di carattere metodologico.

Infatti la maggior parte degli studi che riguardano questo aspetto, sono retrospettivi e mostrano, pertanto, una scarsa accuratezza (recall bias, interferenza della durata di malattia e del lungo periodo di trattamento farmacologico).

Inoltre emerge un'intrinseca difficoltà della obiettiva misura della personalità (interviste strutturate, questionari, scale di valutazione) con strumenti specifici e sensibili.

Uno studio accurato richiederebbe una metodologia prospettica con un lungo periodo di follow-up e un gran numero di soggetti con predefiniti disturbi della personalità per valutare l'incidenza di Malattia di Parkinson rispetto a un gruppo di soggetti senza disturbi di personalità.

Uno studio di questo tipo è di fatto non realizzabile.

Per questo gli unici dati che possono emergere per l'associazione disturbo della personalità e Malattia di Parkinson, sono ottenuti attraverso studi retrospettivi di tipo caso controllo.

Tra questi, numerosi studi hanno valutato l'uso di bevande alcoliche, caffè e tabacco nei soggetti parkinsoniani, dimostrando che vi è una associazione inversa tra il consumo di queste sostanze (13) e la malattia, suggerendo l'ipotesi che il loro uso possa svolgere un effetto di protezione sulla malattia.

Il ridotto consumo di queste sostanze sarebbe correlato alla particolare struttura personale dei parkinsoniani che è fondamentalmente caratterizzata da una scarsa tendenza alla "novelty-seeking".

Da questo ne deriverebbe una maggiore esposizione ai fattori di rischio correlati alla Malattia.

Tale profilo personale è stato confermato in altri studi senza, peraltro, dimostrare

alcuna diretta correlazione con l'uptake di ^{18}F -Dopa nelle regioni cerebrali studiate, mentre è stata trovata direttamente associata con l'uptake di ^{18}F -dopa nel nucleo caudato destro la cosiddetta "harm avoidance personality", profilo di personalità associato anch'esso con la Malattia di Parkinson (14).

E' noto che la depressione è più frequentemente associata con i pazienti affetti da Malattia di Parkinson rispetto ai soggetti della popolazione generale e che potrebbe esserci una sovrapposizione nella fisiopatologia delle due condizioni (15-17).

Studi effettuati in animali da esperimento hanno supportato l'ipotesi che i disordini dell'umore possano essere correlati ad una alterazione del metabolismo a livello del sistema nervoso centrale della dopamina e di altri neurotrasmettitori.

Ridotti livelli di serotonina sono stati riportati nel sistema nervoso centrale dei parkinsoniani suggerendo una ipotesi serotoninergica per la depressione in corso di Malattia di Parkinson (18).

In un recente studio di revisione di tutti gli studi relativi alla depressione in corso di Malattia di Parkinson, pubblicati tra il 1992 e il 1998 su un totale di 45 studi che includevano 5911 soggetti parkinsoniani, la percentuale di pazienti depressi risultava pari al 31% rispetto (19) al 16% della popolazione generale (20) e in un altro studio (21) l'incidenza annuale media di depressione riscontrata in una popolazione di parkinsoniani è risultata pari a 1,86% rispetto a una incidenza annuale media nella popolazione generale di età superiore ai 50 anni di 0,14% negli uomini e di 0,29% nelle donne.

Un quesito, ancora irrisolto, di fondamentale importanza, è se la depressione si possa considerare una semplice comorbidità della malattia, dipendente dal processo patologico a carico della Substantia Nigra e dalla conseguente compromissione motoria come segnalato da alcuni autori (22-23) o se invece possa essere una manifestazione precoce della malattia indipendentemente dalla compromissione motoria.

Tuttavia, anche in questo caso, la possibilità di dimostrare che la depressione sia una condizione che precede l'esordio della Malattia di Parkinson, è obiettivo estremamente difficile per le medesime implicazioni di carattere metodologico che riguardano il profilo di personalità.

Tre studi, effettuati in Europa, indicano che la depressione può precedere la diagnosi di Malattia di Parkinson (24-25).

In uno di questi studi il rischio di sviluppare Malattia di Parkinson nei pazienti depressi era 2,24 ($p < 0,01$) rispetto ad un primo gruppo di controllo e 3,22 ($p < 0,00005$) rispetto ad un secondo gruppo di controllo.

In un altro studio di tipo caso-controllo (26) il 9,2 % dei parkinsoniani avevano una precedente storia di depressione rispetto al 4% dei controlli con una odds ratio di 2,48 ($p < 0,001$).

In un terzo studio il rischio relativo di sviluppare Malattia di Parkinson in pazienti con disturbo dell'umore era 3,13 (27).

Questi reports indicano che probabilmente la depressione non può essere considerata come una semplice reazione psicologica alla Malattia e suggeriscono l'ipotesi che la depressione si possa considerare come un segno precoce della Malattia o che la depressione sia un fattore di rischio della Malattia stessa o volendo forzare la mano che le 2 condizioni abbiano una comune eziologia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Charcot JM.
Lecons sur les Maladies du systeme nerveux:
2nd ed. Delahaye,
Paris, 179,1875
- 2) Camp CD.
Paralysis agitans, multiple sclerosis and their treatment.
In : White W.A.,
Jelliffe SE eds. Modern treatment of Nervous and Mental disease.
Lea&Febiger, Philadelphia,2:651-657,1913
- 3) Poewe W et al:
Premorbid personality of Parkinson patients.
J Neural Transm suppl 19:215-224,1983
- 4) Todes CJ, Lees AJ.
The pre-morbid personality of patients with Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 48:97-100,1985
- 5) Ogawa H et al.
A case-control study on Parkinson's disease. Smoking and personality.
Jpn J Psychosom Med, 24:467-477,1985
- 6) Glosser G et al.
A controlled investigation of current and premorbid personality:
characteristics of Parkinson's disease patients.
Mov Disord 10:201-206,1995
- 7) Fuhi C et al.
Cross-cultural traits for personality of patients with Parkinson's disease in Japan.
Am J Med Genet 96:1-3,2000
- 8) Hubble JP et al.
Personality and depression in Parkinson's disease.
J Nerv Ment Dis 181:657-662,1993
- 9) Jacobs H et al.
Personality traits in young patients with Parkinson's disease.
Acta Neurol Scand 103:82-87,2001
- 10) Eatough VM et al.
Premorbid personality and idiopathic Parkinson's disease.
Adv Neurol 53:335-337,1990
- 11) Poewe W et al.
The premorbid personality of patients with Parkinson's disease:
a comparative study with healthy controls and patient with essential tremor.
Adv Neurol 53:339-342,1990

- 12) Smithies JR et al.
The previous personality in parkinsonism.
J Psychosom Res 11:169-171,1967
- 13) P. Ragonese et al.
A case-control study on cigarette, alcohol,
and coffee consumption preceding Parkinson's disease.
Neuroepidemiology 22:297-304,2003
- 14) Kaasinen V et al.
Personality traits and brain dopaminergic function in Parkinson's disease.
PNAS 98:13272-7,2001
- 15) Robinson RG et al.
Pathophysiology of secondary depressions in the elderly.
J Geriatr Psychiatry Neurol 12:128-136,199
- 16) Gareri P et al.
Neuropharmacology of depression in aging and age-related disease.
Aging Res Rev 1:113-134,2002
- 17) Taylor AE et al.
Parkinson's disease and depression. A critical re-evaluation.
Brain 109:279-292,1986
- 18) Mayeux R
The " serotonin hypothesis" for depression in Parkinson's disease.
Adv Neurol 53:163-166,1990
- 19) Brooks DJ, Doder M.
Depression in Parkinson's disease.
Curr Opin Neurol 14:465-470,2001
- 20) Kessler RC et al:
The epidemiology of major depressive disorder:
results from the National Comorbidity Survey Replication(NCS-R).
JAMA 289:3095-3105,2003
- 21) Doonief G et al.
An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease.
Arch Neurol 49:305-307,1992
- 22) Nuti A et al.
Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients.
Eur J Neurol 11:315-320,2004
- 23) Leentjens AF.
Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges.
J Geriatr Psychiatry Neurol 17:120-126,2004
- 24) Nilsson FM et al.
Increased risk of developing Parkinson's disease for patients
with major affective disorder: a register study.
Acta Psychiatr Scand 104:380-386,2001

- 25) Nilsson FM et al.
Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study.
Acta Psychiatr Scand 106:202-211,2002
- 26) Leentjens AF et al.
Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease:
a register-study.
Mov Disorder 18:414-418,2003
- 27) Shiba M et al.
Anxiety disorders and depressive disorders preceding PD: a case-control study.
Mov Dis 15:669-677,2000

I DISTURBI DEL SONNO

Roberto Mutani, Antonella Tribolo, Anna Terreni, Alessandro Cicolin

*Centro di Riferimento Regionale per i Disturbi del Sonno, Clinica Neurologica 1
Dip. di Neuroscienze, Università di Torino*

Introduzione

La malattia di Parkinson sporadica (PD) è una malattia degenerativa progressiva del sistema nervoso centrale (SNC) che si manifesta clinicamente quando la patologia responsabile ha già raggiunto uno stadio avanzato (1).

Tale patologia è rappresentata dalla graduale trasformazione della alfa-sinucleina, normale proteina idrofilica, in una forma aggregata ed insolubile costituente i depositi neuritici ed i corpi di Lewy (2).

La degenerazione neuronale non colpisce soltanto la sostanza nera (pars compacta) ma interessa diffusamente numerosi nuclei e formazioni encefaliche (3).

Tale patologia non evolve contemporaneamente nelle varie aree nigrali ed extranigrali ma secondo una sequenza dipendente dalla diversa suscettibilità a sviluppare le alterazioni correlate alla malattia (4).

Le prime strutture colpite sono i nuclei motori dorsali del IX e X nervo cranico, i nuclei olfattori anteriori ed i bulbi olfattori (Stadio I).

Successivamente la degenerazione interessa i nuclei bulbari e pontini tegmentali, cruciali per la regolazione del sonno REM e dei movimenti oculari (Stadio II).

Tale sequenza permette di spiegare perchè la comparsa dei disturbi olfattivi, vegetativi e del sonno non solo preceda clinicamente quella dei disturbi motori e cognitivi ma possa anche predirne la futura possibile comparsa (5).

Il valore predittivo dei disturbi precoci olfattivi e vegetativi è trattato altrove; qui verrà esposto il valore predittivo dei disturbi precoci del sonno, in particolare del disturbo comportamentale del sonno REM.

Il disturbo comportamentale nel sonno REM (RBD)

Tale disturbo (6) rientra nelle parasonnie REM, fenomeni comportamentali ed esperienziali indesiderati che si verificano nel sonno REM.

Tale stato di sonno è caratterizzato da fenomeni tonici (atonia muscolare generalizzata, con eccezione dei movimenti oculari e respiratori; EEG desincronizzato, attività theta ippocampale, poichilotermia, tumescenza peniena), fascici (movimenti oculari rapidi, variazioni della frequenza cardiaca e respiratoria, movimenti della lingua) e dal sogno (7). L'atonia generalizzata è dovuta all' inibizione attiva dell'attività motoria a partenza dai centri tegmentali pontini presso il locus coeruleus, con attivazione del nucleo magno-cellulare del bulbo, nucleo che a sua volta esercita un' inibizione sui motoneuroni spinali e sui centri generatori dei pattern motori.

Nel gatto, la lesione sperimentale dei centri tegmentali pontini blocca tale inibizione attiva, consentendo il tono muscolare nel corso del sonno REM e, qualora la lesione sia estesa, la comparsa di movimenti fascici anche complessi e violenti (fuga, attacco) (8).

Nell'uomo il disturbo comportamentale nel sonno REM (RBD) è da intendersi quale "experimentum naturae" (9), legato a disfunzione transitoria su base tossico-metabolica o iatrogena (RBD acuto) o a degenerazione (RBD cronico) delle stesse strutture, la lesione delle quali provoca il RBD nell' animale da esperimento.

Ciascun episodio (durata da 1-2 a 20 minuti) è caratterizzato da fenomeni comporta-

mentali-motori di varia natura: il soggetto può limitarsi a parlare, ridere, lamentarsi, urlare, compiere movimenti con gli arti oppure essere violento con pericolo di auto- o eterolesioni.

In quest' ultimo caso il soggetto sferra pugni e calci al letto o alla parete della stanza, balza dal letto, afferra il partner.

Il comportamento, violento o non, rappresenta la "recitazione del sogno": alcuni soggetti, risvegliati, riferiscono di aver avuto un sogno il contenuto del quale appare congruo con i movimenti osservati dal partner.

In caso di comportamento violento vengono riferiti sogni vividi e minacciosi (presenza di animali o di estranei nella stanza) ed il comportamento assume un significato difensivo: è riportato l' uso del coltello o il tentativo di strangolamento (conseguenze forensi) (10). Talora il RBD si presenta in forma dissociata: frammenti onirici si sovrappongono alla salutaria percezione dell' ambiente reale che viene incorporata nel sogno.

In tal caso il soggetto associa nel ricordo sia elementi onirici sia elementi reali.

Secondo il modello di attivazione-sintesi del sogno di Hobson e McCarley (11) la disinibizione, legata alla disfunzione o degenerazione delle strutture del tronco encefalico coinvolte nel sonno REM, dei generatori di pattern motori (violenti o non) si tradurrebbe nell' attivazione discendente ai motoneuroni spinali sia ascendente ai centri corticali generatori del sogno.

Le due attivazioni sarebbero isomorfe: pertanto il comando per i movimenti fittizi del sogno equivale a quello per i movimenti reali, con il risultato di atti motori congrui con il contenuto del sogno.

Valore predittivo del RBD

Il RBD è di comune riscontro nelle alfa-sinucleinopatie.

Studi polisonnografici hanno evidenziato tale disturbo del sonno nel 47% di pazienti con PD (12), nel 69% di pazienti con atrofia multisistemica (13) e nel 20% di pazienti con demenza con corpi di Lewy (14).

Al contrario pazienti con PD presentano atonia REM nel 58% e RBD clinico nel 33% dei casi e pazienti con atrofia multisistemica presentano RBD nel 90% dei casi (13).

La presenza di RBD può permettere di distinguere fra pazienti con atrofia multisistemica associata a deficit autonomico e pazienti con deficit autonomico puro (15).

L'associazione fra demenza con corpi di Lewy e RBD è stata esaminata da Boeve et al (16) che hanno osservato che il 40% dei pazienti con demenza con corpi di Lewy presenta RBD; questi stessi Autori hanno osservato che l'associazione RBD ed alfa-sinucleinopatie è 45 volte più probabile di quella RBD-taupatie (malattia di Alzheimer, demenza fronto-temporale, degenerazione cortico-basale e paralisi sopranucleare progressiva).

Schenck et al (17) per primi riportarono che il 38% di 29 pazienti di età superiore a 50 anni con RBD considerato idiopatico sviluppavano il PD dopo un intervallo medio di 4 anni dalla diagnosi di RBD e di 13 anni dopo l' inizio anamnestico del RBD.

Un ulteriore follow-up dei pazienti eseguito 7 anni dopo (18) ha permesso di innalzare tale percentuale al 65%.

Zucconi et al (19), in una larga serie di 100 pazienti consecutivi con RBD idiopatico e sintomatico, hanno osservato, dopo un follow-up medio di un anno, la comparsa di segni-sintomi extrapiramidali in 1/3 dei soggetti con RBD inizialmente considerato idiopatico.

Tale alto valore predittivo del RBD idiopatico di successiva comparsa dei segni-sintomi di PD sembra essere legato alla comune base neurotrasmettitoriale delle due affezioni, consistente nel deficit d' innervazione dopaminergica a livello striatale alla SPECT (20) ed alla PET (21).

I dati riportati permettono di concludere che:

1. RBD e PD spesso coesistono;
2. il RBD può essere fra le prime manifestazioni cliniche del PD in un sostanziale numero di casi di RBD inizialmente considerato idiopatico;
3. tale forte associazione è spiegata dalla sequenza degenerativa neuropatologica del PD e dalla comune base neurotrasmettitoriale delle due affezioni (4; 20).

Il valore predittivo del RBD per uno sviluppo successivo della malattia parkinsoniana può essere ulteriormente elevato dalla valutazione della contemporanea presenza di segni-sintomi precoci di PD quali i disturbi dell' olfatto, vegetativi e visivi (22; 23).

Eccessiva sonnolenza diurna (EDS)

Tra i numerosi disturbi del sonno descritti nel PD, l' unico sul quale esistono dati indicativi di un possibile significato predittivo è la EDS, presente nel 15-50% dei pazienti con PD (24). La patogenesi della EDS sembra essere multifattoriale (25).

Poiché 2/3 dei pazienti con PD presentano disturbi del sonno (insonnia, sindrome delle gambe senza riposo, movimenti periodici degli arti, apnee nel sonno), questi possono essere responsabili della EDS.

In alternativa la sonnolenza abnorme può essere la conseguenza della terapia con levodopa e dopamino-agonisti.

Non può, infine, essere esclusa l' esistenza in alcuni pazienti con PD di un disturbo simil-narcolettico.

La EDS sembra avere un valore predittivo per il successivo sviluppo di PD: i dati di Abbott et al (26), ottenuti in più di 3000 soggetti normali d' età superiore ai 70 anni, seguiti per 7 anni, indicano un rischio di sviluppare PD tre volte superiore nei soggetti con EDS rispetto a quelli senza EDS.

BIBLIOGRAFIA

1. Koller WC.
When does Parkinson's disease begin?
Neurology. 1992; 42(4): 27-31
2. Trojanowski JQ, Lee VM.
Aggregation of neurofilament and alpha-synuclein proteins in Lewy bodies: implications for the pathogenesis of Parkinson disease and Lewy body dementia.
Arch Neurol. 1998;55(2):151-2.
3. Braak H, Braak E.
Pathoanatomy of Parkinson's disease.
J Neurol. 2000;247 Suppl 2:II3-10.
4. 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(2):197-211.
5. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC, Hoffken H, Behr TM, Oertel WH, Mayer G.
Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT.
Brain. 2005;128(Pt 1):126-37.
6. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW.
Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia.
Sleep. 1986;9(2):293-308.
7. Schenck CH, Mahowald MW.
REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP.
Sleep. 2002;15;25(2):120-38.
8. Hendricks JC, Morrison AR, Mann GL.
Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site.
Brain Res. 1982;239(1):81-105.
9. Mahowald MW, Schenck CH.
REM sleep parasomnias. In *Principles and practice of sleep medicine*. Kryger MH, Roth T, Dement WC Eds. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005
10. Mahowald MW, Schenck CH.
Violent parasomnias: forensic medicine issues. In *Principles and practice of sleep medicine*. Kryger MH, Roth T, Dement WC Eds. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005
11. Hobson JA, McCarley RW.
The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process.
Am J Psychiatry. 1977;134(12):1335-48.

12. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;51(2):526-9.
13. Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, Lugaresi E, Cortelli P. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology*. 1997;48(4):1094-7.
14. 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;2(4):224-231.
15. Plazzi G, Cortelli P, Montagna P, De Monte A, Corsini R, Contin M, Provini F, Pierangeli G, Lugaresi E. REM sleep behaviour disorder differentiates pure autonomic failure from multiple system atrophy with autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(5):683-5.
16. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord*. 2001;16(4):622-30.
17. 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;46(2):388-93.
18. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. REM Behavior disorder (RBD): delayed emergence of Parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimum & maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep* 2003; 26 (abstract supplement): A316
19. Zucconi M, Di Gioia MR, Baietto C, Castaldi P, Castronovo VE, Oldani A, Ferini Strambi L. REM sleep behaviour disorder (RBD): clinical and polysomnography evaluation of 100 consecutive patients. *Sleep* 2003; 26 (abstract supplement): A317
20. Eisensehr I, v Lindeiner H, Jager M, Noachtar S. REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *J Neurol Sci*. 2001;186(1-2):7-11.
21. Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD, Consens FB, Wernette K, Frey KA, Aldrich MS. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2000;55(9):1410-2.
22. Ferini-Strambi L, Di Gioia MR, Castronovo V, Oldani A, Zucconi M, Cappa SF. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology*. 2004;62(1):41-5.

23. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J.
Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep
behaviour disorder.
Neurology. 2006;66(6):845-51.
24. Adler CH, Thorpy MJ.
Sleep issues in Parkinson's disease.
Neurology. 2005;64(12 Suppl 3):S12-20.
25. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML,
Lacomblez L, Golmard JL, Derenne JP, Agid Y.
Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD.
Neurology. 2002;58(7):1019-24.
26. 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;65(9):1442-6.

DISTURBI SENSORIALI E MOTORI PRE-DIAGNOSTICI

Leandro Provinciali, Maria Gabriella Ceravolo

Dipartimento di Neuroscienze – Università Politecnica delle Marche - Ancona

Finalità e opzioni per una diagnosi precoce della Malattia di Parkinson

La Malattia di Parkinson (MdP) è una malattia idiopatica causata da necrosi e apoptosi dei neuroni dopaminergici, verosimilmente indotta da stress ossidativo.

Le attuali strategie terapeutiche comprendono terapia sintomatica e restaurativa.

Tuttavia, considerando che circa il 60-80 % dei neuroni della sostanza nigra (SN) è colpito da degenerazione già prima che il neurologo possa aver definito la diagnosi secondo i criteri clinici ampiamente accettati, le opportunità di utilizzare efficacemente la terapia neuroprotettiva all'esordio clinico della malattia risultano modestissime.

L'identificazione dei pazienti a rischio e agli stadi più precoci di malattia (i.e. nel periodo tra il presunto inizio della perdita di neuroni dopaminergici e l'insorgenza del parkinsonismo clinico) appare cruciale ai fini dello sviluppo di strategie neuroprotettive efficaci (1,2).

Le tecniche di neuroimaging (tomografia ad emissione di positroni [¹⁸F] (PET) o tomografia computerizzata con emissione di singolo fotone [¹²³I]beta-CIT (SPECT) rappresentano approcci di provata efficacia diagnostica anche in fase preclinica, ma l'elevato costo non le rende appropriate come indagini di screening.

La scoperta di numerose mutazioni genetiche associate alla MdP ha indotto a ritenere che queste o altri markers biologici possano rappresentare utili indicatori preclinici del rischio di sviluppare una sintomatologia conclamata (3).

I disturbi olfattivi, lievi alterazioni cognitive, anomalie del controllo visuomotorio e, in minor misura, disturbi dell'umore e della personalità sono stati segnalati tra le manifestazioni che precedono o accompagnano la comparsa di deficit motori caratteristici della MdP (4).

Tali disordini possono essere rilevati nella fase cosiddetta pre-diagnostica mediante test clinici economici e semplici da somministrare.

I pazienti con punteggi patologici a queste scale multidimensionali potrebbero poi essere candidati all'esecuzione di indagini di neuroimaging al fine di documentare l'esistenza e severità di un danno dopaminergico e procedere nell'iter terapeutico (3).

Markers preclinici: evidenze a supporto

a) Deficit olfattivi

Molteplici indagini hanno confermato l'esistenza di un deficit olfattivo emergente in soggetti in età avanzata, soprattutto se affetti da patologie neurodegenerative, quali la M. di Alzheimer o la M. di Parkinson (5).

Il deficit è correlato alla comparsa di anomalie strutturali della mucosa olfattoria, del bulbo e della corteccia olfattoria (5).

In un gruppo eterogeneo di pazienti con MdP de novo, Tissing et al (6) hanno dimostrato l'esistenza di un deficit di discriminazione e identificazione degli odori, nonché di un'alterata soglia allo stimolo olfattivo, a differenza di quanto riscontrato in coetanei sani.

Le capacità di discriminazione degli odori inoltre risultava correlata alla gravità di malattia, a supporto dell'ipotesi secondo la quale alcuni aspetti della disfunzione olfattoria in malati di Parkinson possano essere secondari ai processi degenerativi che caratterizzano la malattia.

Secondo un recente studio osservazionale, soggetti affetti da ipoanosmia idiopatica

mostrano un rischio del 10% di sviluppare MdP nei due anni successivi (7).

Sommer e collaboratori hanno indagato se la disfunzione olfattiva "idiopatica" fosse correlata a segni di degenerazione della sostanza nigra, mettendo a confronto la capacità di discriminazione olfattiva, la definizione mediante sonografia transcranica della sostanza nigra e le immagini SPECT.

Il 33% dei soggetti studiati, affetti da deficit olfattivo "idiopatico", mostrava un'ecogenicità aumentata a livello della SN, e quasi 2/3 di questi esibiva una ridotta captazione di [¹²³I]-FP-CIT nei nuclei della base (8).

Alcuni studi di neuropatologia dimostrano un marcato deficit dopaminergico nei tubercoli olfattori.

Inoltre, evidenze indirette suggeriscono che la disfunzione delle vie dopaminergiche proceda dal mesencefalo verso la corteccia piriforme, rivestendo un ruolo patogenetico nello sviluppo del deficit olfattivo.

Numerosi Autori ritengono che l'ipoanosmia nella MdP sia bilaterale, compaia nell'emiparkinson, non appaia correlata allo stadio clinico o alla caratterizzazione semeiologica della malattia, e sia indipendente dalla terapia antiparkinsoniana.

Altri sottolineano la discrepanza tra il deficit osservato nella MdP e nella demenza a corpi di Lewy, ma non evidenziabile nella paralisi soprannucleare progressiva, nella degenerazione corticobasale e nel tremore essenziale.

Nell'atrofia multisistemica il deficit è lieve e non dissimile da quello presente in sindromi cerebellari di altra origine, quali l'atassia spinocerebellare.

Questi rilievi sembrano coerenti con l'evidenza di un coinvolgimento cerebellare nell'elaborazione del segnale olfattivo, e correlano con recenti dimostrazioni di un lieve deficit olfattorio anche nel tremore essenziale.

Malattie da Parkina (PARK 2) e i parkinsonismi vascolari sembrano esenti da deficit olfattivi. Sulla scorta di quanto detto, la disponibilità di test diagnostici appropriati al rilievo di questo marker precoce e relativamente specifico della MdP sarebbe utile sia a scopi clinici sia a speculazioni fisiopatologiche (9).

Liberini et al hanno sintetizzato alcune procedure standard per la valutazione dell'acuità olfattiva (test della soglia percettiva), della capacità identificativa (test di denominazione di odori a scelta multipla), della sensibilità discriminativa (differenziazione tra odori simili o dissimili), e della memoria olfattiva (riconoscimento di un odore precedentemente percepito) (10).

Thomas-Danguin et al hanno sviluppato uno strumento di valutazione validato cross-culturalmente in diversi paesi europei, denominato ETOC (European Test of Olfactory Capabilities), basato su una combinazione di test di rilevazione della soglia percettiva e di identificazione di odori (11).

b) Disturbi comportamentali del sonno

I disturbi comportamentali del sonno REM (cosiddetti REM sleep behaviour disorder o RBD) rappresentano un marker precoce e diffuso delle alfa-sinucleinopatie.

In soggetti affetti da RBD è stato trovato un alto tasso di correlazione con disturbi olfattivi. Stiasny-Kolster e collaboratori hanno studiato la correlazione tra disturbi olfattivi e RBD quali potenziali markers di alfa-sinucleinopatia in progressione.

In un'indagine su pazienti con RBD associata e non associata a narcolessia, più del 90% dei casi ha mostrato un incremento della soglia agli stimoli olfattivi e circa il 70% di soggetti con RBD non associata a narcolessia ha mostrato segni clinici o pattern SPECT compatibili con degenerazione nigrostriatale (12).

Queste evidenze correlano con la stadiazione neuropatologie della MdP (stadi 1-3) proposta da Braak (13).

Nello stadio 1 risultano affetti il nucleo olfattivo anteriore o il bulbo olfattivo (assieme al nucleo dorsale motore dei nervi glossofaringeo e vago).

Nello stadio 2, ulteriori lesioni appaiono confinate al bulbo e al tegmento pontino, che risultano essere aree critiche per lo sviluppo di una RBD.

Lesioni del mesencefalo si riscontrano nello stadio 3, in particolare caratterizzate da perdita di neuroni dopaminergici nella substantia nigra pars compacta.

In sintesi, pazienti con RBD "idiopatica" e deficit olfattivo potrebbero rappresentare uno stadio 2 preclinico di alfa-sinucleinopatia.

c) Sindrome delle gambe senza riposo

La causa della restless legs syndrome (RLS) è tuttora indefinita, ma la sua relazione con la MdP è suggerita sia dal coinvolgimento del sistema dopaminergico sia dalla sua risposta a terapia con dopaminoagonisti.

Tuttavia, recenti segnalazioni sembrano escluderne il ruolo come marker preclinico della MdP (14,15).

d) Tremore essenziale

Il tremore essenziale (TE) entra spesso in diagnosi differenziale con la MdP e non è infrequente che pazienti con TE sviluppino successivamente una MdP.

Un elemento semeiologico di sicura differenziazione tra le due entità cliniche è rappresentato dal deficit di coordinazione visuo-motoria, presente nella MdP ma non nel TE.

Schwartz e collaboratori hanno sottoposto pazienti con diagnosi di TE che esibivano peraltro un deficit di coordinazione visuomotoria a SPECT con [¹²³I]-FP-CIT, riscontrando un'ipocaptazione del ligando nell'80% dei casi, in misura quantitativamente correlabile con l'entità del sintomo indice, suggerendo che il riscontro di deficit di coordinazione visuomotoria in soggetti con TE possa rappresentare un marker preclinico di MdP ed un motivo sufficiente ad implementare l'iter diagnostico mediante l'esecuzione di SPECT (16). Analogamente, la persistenza di tremore posturale asimmetrico, associato o meno a tremore a riposo, in soggetti già etichettati come portatori di tremore essenziale, è stata da alcuni identificata come potenziale indicatore di rischio di sviluppare una MdP (17).

e) Sintomi non motori

I pazienti affetti da MdP esibiscono frequentemente disturbi non motori quali scialorrea e drooling, stipsi, depressione, disturbi del sonno, apatia, allucinazioni e demenza.

Il complesso di questi disturbi è stato individuato come possibile marker di una fase preclinica di malattia di Parkinson.

Chaudhuri e collaboratori hanno proposto l'utilizzo di un questionario che integra la valutazione di segni quali stipsi, scialorrea, ipoosmia, RBD, fatica e depressione al fine di produrre un punteggio che aiuti a discriminare soggetti a rischio di sviluppare una MdP idiopatica (18).

Fattibilità di una diagnosi precoce

L'identificazione di pazienti a rischio di sviluppare la MdP rappresenta un obiettivo clinico di rilievo nell'ottica di applicare precocemente strategie di prevenzione della disabilità e consentire lo sviluppo di strategie neuroprotettive efficaci.

Numerose indagini hanno consentito di estrapolare alcuni markers clinici potenzialmente predittivi della successiva comparsa di una MdP idiopatica, quali disturbi olfattivi, disturbi del comportamento nel sonno REM, anomalie del controllo visuomotorio, disturbi dell'umore e della personalità.

Appare verosimile che le migliori probabilità di successo per uno screening dei soggetti a rischio siano associate all'impiego di test polifunzionali, mirati al censimento di più fattori piuttosto che orientati a misurare un solo ambito clinico.

Recenti osservazioni inducono a privilegiare l'utilizzo di batterie di test che includano il rilievo di più sintomi preclinici al fine di incrementare sensibilità e specificità del risultato (19, 20). Montgomery e collaboratori hanno sviluppato e proposto l'impiego di una batteria di test per consentire una diagnosi precoce della MdP idiopatica.

La batteria incorpora valutazioni della funzione motoria, olfattiva e del tono dell'umore. Il test motorio quantifica la velocità di movimenti ripetuti di flessione-estensione del polso a diversa ampiezza.

La funzione olfattiva viene valutata mediante lo University of Pennsylvania Smell Identification Test, mentre l'intonazione affettiva è indagata tramite la Beck Depression Inventory.

In uno studio trasversale di validazione, la batteria di test è risultata in grado di differenziare tra pazienti con MdP idiopatica Probabile in fase precoce paucisintomatica e soggetti sani (19).

In un successivo studio longitudinale la stessa batteria è stata impiegata per selezionare soggetti con segni e sintomi suggestivi, ma non diagnostici, di MdP e valutare la specificità e sensibilità di tale risultato ai fini del successivo sviluppo di una malattia conclamata. Il follow-up ha attribuito una specificità del 92% e una sensibilità del 68% ai criteri di screening, con un'area sotto la curva (ROC curve) pari a .88 indicativa di un'elevata capacità predittiva del test nel discriminare soggetti a rischio di MdP in una fase preclinica della malattia (20).

BIBLIOGRAFIA

1. Berendse HW, Booij J, Francot CM, Bergmans PL, Hijman R, Stoof JC, Wolters EC. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased. *Ann Neurol.* 2001 Jul;50(1):34
2. Storch A, Hofer A, Kruger R, Schulz JB, Winkler J, Gerlach M: New developments in diagnosis and treatment of Parkinson's disease – from basic science to clinical applications. *J Neurol* 2004; 251: VI 33-38
3. Becker G, Muller A, Braune S, Buttner T, Benecke R, Greulich W, Klein W, Mark G, Rieke J, Thumler R. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2002 Oct;249 Suppl 3:III/40-8.
4. Wolters EC, Francot C, Bergmans P, Winogrodzka A, Booij J, Berendse HW, Stoof JC. Preclinical (premotor) Parkinson's disease. *J Neurol.* 2000 Apr;247 Suppl 2:II103-9.
5. Kovacs T. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev.* 2004 Apr;3(2):215-32
6. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, Wolters EC. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord.* 2001 Jan;16(1):41-6.
7. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 173-181
8. Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord.* 2004 Oct;19(10):1196-202.
9. Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol.* 2004 Aug;17(4):417-23.
10. Liberini P, Parola S, Spano PF, Antonini L. Olfaction in Parkinson's disease: methods of assessment and clinical relevance. *J Neurol.* 2000 Feb;247(2):88-96.
11. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, Vigouroux M, Farget V, Johanson A, Bengtson A, Hall G, Ormel W, De Graaf C, Rousseau F, Dumont JP. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology.* 2003 Sep;41(3):142-51.

12. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC, Hoffken H, Behr TM, Oertel WH, Mayer G. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*. 2005 Jan;128(Pt 1):126-37.
13. Braak H, Ghebremedin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121-134
14. Linke R, Eisensehr I, Wetter TC, Gildehaus FJ, Popperl G, Trenkwalder C, Noachtar S, Tatsch K. Presynaptic dopaminergic function in patients with restless legs syndrome: are there common features with early Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2004 Oct;19(10):1158-62.
15. Adler CH, Gwinn KA, Newman S. Olfactory function in restless legs syndrome. *Mov Disord* 1998; 13: 563-565
16. Schwartz M, Groshar D, Inzelberg R, Hocherman S. Dopamine-transporter imaging and visuo-motor testing in essential tremor, practical possibilities for detection of early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Aug;10(6):385-9.
17. Chaudhuri KR, Buxton-Thomas M, Dhawan V, Peng R, Meilak C, Brooks DJ. Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor: clinical follow up study of 13 cases *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jan;76(1):115-7.
18. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005 Jul;5(4):275-83.
19. Montgomery EB Jr, Koller WC, LaMantia TJ, Newman MC, Swanson-Hyland E, Kaszniak AW, Lyons K. Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: I. Development of a diagnostic test battery. *Mov Disord*. 2000 May;15(3):467-73.
20. Montgomery EB Jr, Lyons K, Koller WC. Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: II. A prospective application of a diagnostic test battery. *Mov Disord*. 2000 May;15(3):474-8.