

**IL TRASPORTATORE DELLA DOPAMINA MISURATO
CON 123I-IOFLUPANO e SPECT IN PAZIENTI CON MALATTIA
DI PARKINSON INIZIALE:
VALUTAZIONE DI 100 CASI CON DURATA DI MALATTIA
INFERIORE A 5 ANNI**

A. Antonini, R. De Notaris, R. Benti, S. Tesei, M. Canesi, A. Zecchinelli,
G. Sacilotto, N. Meucci, G. Pezzoli, P. Gerundini
Centro Parkinson, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano
Medicina Nucleare, Ospedale Policlinico – Milano

La recente introduzione nell'utilizzo clinico del tracciante (123I)Ioflupano consente di valutare in vivo l'entità del danno al sistema dopaminergico in pazienti con malattia di Parkinson (MP) sin dalle fasi iniziali di malattia. La diagnosi di MP è clinica ma la SPECT può fornire un valido supporto in casi iniziali, quando sussistano dubbi sulla possibile eziologia secondaria del parkinsonismo.

Metodi: Noi abbiamo misurato la densità del trasportatore della dopamina (DAT) con SPECT ed il tracciante (123I)Ioflupano (DaTSCAN) in 100 pazienti con MP idiopatica e durata di malattia inferiore ai 5 anni e confrontato il dato con 16 controlli sani di pari età. I pazienti con MP avevano età 59 ± 10 anni, UPDRS media 14 ± 6 e durata media di malattia di $1,5 \pm 1$ anno. Lo stadio di H&Y era compreso in tutti i casi tra I e II. La captazione specifica del tracciante è stata misurata nello striato utilizzando regioni di interesse per la testa del nucleo caudato, putamen e striato intero. La regione occipitale è stata usata come referenza. Abbiamo calcolato indici putamen/caudato per valutare la distribuzione nei pazienti. I dati di captazione cerebrale sono stati confrontati con i valori clinici dell'UPDRS motoria.

Risultati: Abbiamo trovato una significativa riduzione nei valori medi di captazione nello striato dei pazienti rispetto ai controlli sani ($1,1 \pm 0,3$ vs. $1,9 \pm 0,2$). Considerato il range limitato di durata di malattia e UPDRS non abbiamo trovato correlazioni significative con questi due parametri. I rapporti caudato/putamen erano ridotti in pazienti con MP rispetto ai soggetti sani ($0,5 \pm 0,1$ vs. $0,8 \pm 0,1$). In 6 pazienti con diagnosi clinica di MP abbiamo trovato valori di captazione striatale nel range dei soggetti sani.

Conclusioni: I nostri dati suggeriscono in linea con la letteratura che in pazienti con MP iniziale la SPECT può fornire un valido strumento per confermare la presenza di danno dopaminergico striatale. Questi dati suggeriscono una specificità del 94%. La presenza di 6 falsi negativi suggerisce la possibilità che in alcuni casi la sintomatologia motoria non sia associata a significativo deficit a carico del sistema dopaminergico.

EFFETTO DEL SESSO SU FATTORI DI RISCHIO CLINICO-GENETICI ASSOCIATI ALLO SVILUPPO DELLE DISCINESIE DI PICCO INDOTTE DALLA LEVODOPA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

G. Arabia, G. Annesi, G. Nicoletti, P. Pugliese, P. Serra, P. Spadafora, F. Annesi, N. Romeo, A. Quattrone, M. Zappia

*Clinica Neurologica, Università "Magna Græcia", Catanzaro.
Istituto di Scienze Neurologiche, C.N.R., Piano Lago, Cosenza.*

Le discinesie di picco (DP) sono frequenti complicazioni osservate in corso di trattamento con levodopa nella malattia di Parkinson (MP). Lo sviluppo delle DP dovuto a fattori di rischio sia clinici che genetici di non conosciuta interazione. Scopo di questo studio è stato quello di individuare dei profili clinico-genomici di rischio per le DP. Sono stati esaminati 215 pazienti (123 uomini e 92 donne, età media 66.7 ± 8.7 anni) affetti da MP. La presenza di DP è stata rilevata obiettivamente durante l'esecuzione di un test acuto con levodopa rilevando le variabili cliniche di interesse. In tutti i pazienti è stata effettuata un'analisi genotipica su due polimorfismi (CA-STR e TaqIB) del gene per il recettore dopaminergico D2 (DRD2). L'analisi statistica è stata condotta con metodiche univariate e successivamente, sono state applicate metodiche di analisi multivariata con regressione logistica. Al test acuto con levodopa, 105 pazienti (48.8%) presentavano DP e 110 pazienti (51.2%) non evidenziavano DP. I pazienti con DP, rispetto ai pazienti senza DP, erano più frequentemente di sesso femminile (56% vs. 30%), avevano un peso corporeo minore (67 ± 12 vs. 71 ± 11 Kg), un grado più avanzato di malattia secondo il punteggio Hoehn-Yahr (2.9 ± 1 vs. 2.6 ± 0.9), un'età di esordio della MP più precoce (54.5 ± 9.4 vs. 61.2 ± 9.8 anni), una maggiore durata di malattia (10.7 ± 5.7 vs. 6.8 ± 4.3 anni) e di trattamento con levodopa (8.4 ± 5.7 vs. 5 ± 4 anni), e assumevano un dosaggio maggiore di levodopa (654 ± 289 vs. 507 ± 259 mg/die). L'analisi univariata delle variabili cliniche esaminate evidenziava che il sesso femminile era il fattore di rischio più importante associato allo sviluppo di DP (OR 2.99, 95% CI 1.71-5.24) e che anche altre variabili (peso, punteggio di Hoehn-Yahr, età di esordio, durata di malattia, durata di trattamento e dosaggio di levodopa) erano significativamente associate allo sviluppo delle DP. L'analisi genotipica evidenziava che i soggetti portatori del genotipo combinato 13,14+/B1- (presenza nel genotipo del polimorfismo CA-STR di almeno un allele 13 o 14, combinato all'assenza nel genotipo del polimorfismo TaqIB dell'allele B1) erano più frequenti nel gruppo senza DP rispetto al gruppo con DP, ma solo negli uomini (50.6% vs. 19.6%), avendo quindi un effetto protettivo sullo sviluppo di DP (OR 0.11, 95% CI 0.03-0.36). La regressione logistica multivariata, effettuata inserendo nel modello sia le variabili cliniche che genetiche, evidenziava che i fattori associati allo sviluppo di DP differivano in base al sesso dei pazienti. Negli uomini le variabili indipendenti predittive erano l'età di esordio, il genotipo 13,14+/B1-, il dosaggio di levodopa e il peso. Nelle donne l'unica variabile presente nel modello era l'età di esordio. Questi dati suggeriscono che il sesso femminile influenza marcatamente gli altri fattori di rischio associati alle DP, sia clinici che genetici. In particolare, l'assetto genetico del DRD2 ha un effetto protettivo sullo sviluppo di DP solo negli uomini, mancando tale effetto nelle donne.

L'ATTIVAZIONE DEI RECETTORI METABOTROPICI AL GLUTAMMATO SUPPORTA LA SOPRAVVIVENZA DI CELLULE NEURALI STAMINALI IMPIANTATE NEL NUCLEO CAUDATO DI TOPI LESIONATI CON MPTP

G. Battaglia¹, C. L. Busceti¹, F. Biagioni¹, L. Ricci Vitiani², R. De Maria², F. Fornai^{1,3}, S. Pagano⁴, E. Parati⁴, V. Di Giorgi Gerevini⁵, D. Melchiorri⁵, V. Bruno^{1,5}, S. Ruggieri^{1,6}, F. Nicoletti^{1,5}

1 Istituto Neurologico Neuromed, Pozzilli;

2 Dipartimento di Ematologia-Oncologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma;

3 Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa;

4 Istituto Neurologico C. Besta, Milano;

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

6 Dipartimento di Neurologia, Università di Roma "La Sapienza"

La terapia sostitutiva con cellule neurali staminali è indubbiamente l'approccio terapeutico più promettente per la terapia del Morbo di Parkinson. La ricerca si è orientata verso l'ottimizzazione di strategie capaci di aumentare la sopravvivenza delle cellule staminali impiantate, il loro differenziamento in senso dopaminergico e la formazione di sinapsi in modo da permettere la loro integrazione nella rete neuronale dell'ospite. Per esaminare se la modulazione farmacologica dei recettori metabotropici al glutammato influenza la terapia sostitutiva con cellule staminali nei modelli sperimentali di parkinsonismo, abbiamo trapiantato cellule neurali staminali nello striato di topi lesionati con la tossina nigro-striatale 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP) e trattati con ligandi sottotipo selettivi dei recettori mGlu. Le cellule neurali staminali sono state isolate e clonate dal mesencefalo fetale di topi, ingegnerizzate ad esprimere una proteina fluorescente verde, e impiantate unilateralmente nel nucleo caudato nove giorni dopo l'iniezione di MPTP. I topi sono stati trattati cronicamente con l'agonista dei recettori mGlu2/3, LY379268 (1 mg/kg), l'antagonista preferenziale dei recettori mGlu2/3, LY341494 (1 mg/kg), o l'antagonista dei recettori mGlu5, MPEP (10 mg/kg), per mezzo di minipompe osmotiche impiantate sottocute allo stesso tempo del trapianto delle cellule neurali staminali. Cellule neurali staminali positive per la proteina fluorescente verde sono state evidenziate 36 giorni dopo nel nucleo caudato di animali di controllo. Il trattamento con LY379268 non ha modificato il numero di CNS, mentre il trattamento con LY341494 o MPEP ha ridotto significativamente il numero di cellule. In alcuni topi, sono stati eseguiti degli studi funzionali mediante la misurazione della captazione del 2-deossi-D-[1-14C]glucosio dopo iniezione acuta di anfetamina (5 mg/kg). La mappa metabolica cerebrale degli animali trattati con MPTP ha dimostrato un aumento della captazione nel globo pallido esterno, che è stato ridotto dall'impianto di CNS. Questa riduzione non è stata modificata dal trattamento con LY379268, ma non è stata osservata in topi trattati con MPEP. Quindi possiamo concludere che l'attivazione endogena dei recettori mGlu2/3 e/o mGlu5 contribuisce alla sopravvivenza delle CNS impiantate nel nucleo caudato di topi lesionati con MPTP.

EFFETTI NEUROPROTETTIVI E FUNZIONALI DEL TRATTAMENTO CRONICO CON ANTAGONISTI DEI RECETTORI GLUTAMMATERGICI NMDA O mGLUR5 IN UN MODELLO ANIMALE DI MALATTIA DI PARKINSON

F. Blandini¹, M. T. Armentero¹, R. Fancellu^{1,2}, G. Nappi^{1,3}

Laboratorio di Neurochimica Funzionale,

Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia1;

Università dell'Insubria, Varese2;

Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria,

Università di Roma "La Sapienza" 1,3

La degenerazione nigro-striatale nella m. di Parkinson provoca un'iperattività glutammatergica nei nuclei della base – per l'iperattività del nucleo subtalami o - con sintomatologia motoria e progressione del danno neuronale. Scopo dello studio era sperimentare – in un modello animale di m. di Parkinson - farmaci bloccanti glutammatergici, sulle diverse sottoclassi recettoriali, per valutarne l'eventuale effetto neuroprotettivo e/o funzionale.

La lesione nigrostriatale di entità medio-alta ed evoluzione progressiva su ratti Sprague-Dawley , è stata effettuata con somministrazione stereotassica di 6-idrossidopamina (6-OHDA) nel corpo striato destro. Si è proceduto all'impianto di una mini-pompa osmotica sottocutanea, programmata per un rilascio costante di 2.5 microlitri/h. Le pompe erano caricate con: (a) MK-801 (antagonista non-competitivo del recettore NMDA); (b) MPEP [2-metil-6-(feniletinil)-piridina], antagonista selettivo del recettore mGluR5; (c) soluzione fisiologica (controlli). Tre settimane dopo l'intervento, è stata valutata la risposta motoria all'apomorfina (indice funzionale di lesione nigro-striatale) e allo scadere della quarta settimana gli animali sono stati sacrificati. I cervelli sono stati rimossi e sezionati, in modo da ottenere sezioni coronali contenenti il corpo striato e sia la pars compacta (SNc) che la pars reticolata (SNr) della sostanza nera (entrambe bersaglio delle proiezioni subtalamiche). Le sezioni sono state sottoposte a colorazioni immuno/istochimiche per tirosina idrossilasi (TH, marcatore dei neuroni dopaminergici) e citocromo ossidasi (COX, marcatore di attività metabolica neuronale) e quindi analizzate mediante analisi d'immagine computerizzata.

Negli animali di controllo, l'infusione striatale di 6-OHDA ha provocato una chiara lesione nella SNc omolaterale, con una percentuale di sopravvivenza neuronale del 41%. La somministrazione di MK-801 ha determinato un aumento significativo della sopravvivenza neuronale (75%), osservabile anche negli animali trattati con MPEP (59%). Rispetto ai controlli, la risposta rotatoria all'apomorfina è risultata drasticamente ridotta negli animali trattati con MK-801, ma non in quelli trattati con MPEP. Per quanto riguarda il metabolismo neuronale, nei controlli la lesione si associava ad un aumento marcato di attività COX nella SNr del lato lesio, (+40%). Tale asimmetria era quasi del tutto abolita negli animali trattati con MK-801 (+6%), mentre permaneva – seppure in modo ridotto – negli animali trattati con MPEP (+27%).

In conclusione, i nostri dati confermano il ruolo chiave dell'iperattività glutammatergica nelle alterazioni funzionali che si accompagnano alla lesione nigrostriatale, ma soprattutto nella progressione del danno neuronale. La modulazione di questa iperattività mediante farmaci mirati può quindi rappresentare un'arma in più nella terapia della m. di Parkinson.

MALATTIA DELLA PARKINA (PARK2) SPETTRO GENETICO E CLINICO IN 16 NUOVE FAMIGLIE CON MUTAZIONI

V. Bonifati, A. Bertoli Avella, O. Schaap, A. Antonini, L. Lopiano, E. Martignoni, M. De Mari, E. Fincati, R. Marconi, G. Boff Maegawa, P. Montagna, E. Barbosa, A. Dalla Libera, H. Ulucan, F. Stocchi, G. Fabbrini, M. Guidi, G. de Rosa, N. De Leo, A. De Gaetano, F. Squitieri, V. Gallai, G. Abbruzzese, N. Vanacore, G. Meco, P. Heutink, e “*The Italian Parkinson Genetics Clinical Network*”
Dept. Clinical Genetics, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands, e Dipartimento di Scienze Neurologiche, Universita’ di Roma “La Sapienza”

Il gene *parkin*, localizzato sul cromosoma 6q25-q27 (locus *PARK2*) codifica una proteina di 465 aminoacidi con attivita’ di ubiquitina-ligasi (E3). Mutazioni nel gene *parkin*, che comportano perdita della funzione della proteina parkina, causano una forma autosomica recessiva della Malattia di Parkinson con esordio giovanile, denominata “Malattia della parkina”. La malattia della parkina e’ presente in diversi gruppi etnici in molti paesi, e rappresenta la forma piu’ comune di malattia di Parkinson monogenica finora identificata. A causa della ampia gamma di mutazioni riscontrabili (che comprende vaste delezioni e/o moltiplicazioni esoniche, piccole delezioni, mutazioni puntiformi in varie combinazioni), lo screening mutazionale del gene *parkin* e’ molto complesso e tuttora da ritenere incompleto. In alcune famiglie, il riscontro di una singola mutazione eterozigotica suggerisce infatti che altre mutazioni sfuggono ai nostri attuali metodi di rilevazione. In questo studio riportiamo le caratteristiche cliniche e genetiche in una serie di sedici nuove famiglie con mutazioni nel gene *parkin* identificate nel nostro laboratorio. Le famiglie sono originarie dall’Italia (13), Brasile (1), Cuba (1), e Turchia (1). Lo screening mutazionale del gene *parkin* e’ stato effettuato mediante sequenziamento della intera parte codificante del gene, e mediante dosaggio esonico con una nuova tecnica sviluppata nel nostro laboratorio. Le mutazioni ritrovate consistono in riarrangiamenti esonici omozigotici in 9 famiglie; in mutazioni puntiformi e riarrangiamenti esonici eterozigotici in 6 famiglie; ed in due diversi riarrangiamenti esonici eterozigotici in 1 famiglia. Due mutazioni (1 missense, 1 mutazione di un sito di splicing) non sono state precedentemente riportate. Di particolare interesse: una nuova famiglia Italiana con mutazioni nel gene *parkin* e parkinsonismo in due successive generazioni (un nuovo esempio di pseudo-dominanza); ed una famiglia Cubana consanguinea ma con due diverse mutazioni eterozigotiche nel gene *parkin*. Le sedici famiglie contengono trentatre individui affetti. Il fenotipo clinico comune e’ caratterizzato da parkinsonismo con esordio giovanile (in media prima dei 40 anni, ma con ampia variabilita’), buona risposta alla L-dopa, e decorso lento. In un caso abbiamo osservato polineuropatia assonale in aggiunta al parkinsonismo. Questo studio espande ulteriormente lo spettro genetico e clinico della malattia della parkina, e dimostra la fattibilita’ del dosaggio esonico con una nuova tecnica vantaggiosa rispetto alle tecniche precedentemente note. Lo screening del gene *parkin* e’ raccomandabile nei pazienti con malattia di Parkinson con esordio giovanile, specialmente se con familiarita’ positiva e compatibile con trasmissione autosomica recessiva.

ROTIGOTINA CDS: IL CEROTTO PER UNA STIMOLAZIONE DOPAMINERGICA CONTINUA

F. Bracco¹, A. Albanese², U. Bonuccelli³, E. Martignoni⁴, S. Ruggieri⁵, G. Nappi⁶

1. *Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Padova*
2. *Istituto Neurologico C. Besta, Milano, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
3. *Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Neurologia, Università di Pisa - Ospedale Versilia, USL 12*
4. *Università Del Piemonte Orientale, Novara - U.O. Parkinson e Disordini del Movimento, Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia*
5. *Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza", Istituto Neurologico Neuromed, Pozzilli (Isernia)*
6. *Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia - Università di Roma "La Sapienza",*

La rotigotina CDS (Continuous Delivery System) è un nuovo dopamino-agonista di derivazione non ergolinica in formulazione transdermica (cerotto), in fase di avanzata sviluppo per il trattamento della Malattia di Parkinson idiopatica. Rotigotina è altamente selettiva per i recettori dopaminergici (D3>D2>D1) ed è una sostanza liposolubile, adatta ad un rilascio transdermico. La formulazione CDS consiste nel farmaco dissolto in una matrice adesiva rivestita da un sostegno in poliestere. Questa formulazione consente il rilascio del farmaco a velocità costante, proporzionale alla dose somministrata. Le dimensioni del cerotto modulano il rilascio del farmaco, e quindi la definizione del dosaggio. La somministrazione per via transdermica presenta numerosi vantaggi come: 1) stimolazione dopaminergica continua, di conseguente rilevanza terapeutica 2) evitare il problema del transito ed assorbimento a livello gastrointestinale, 3) migliorare la tollerabilità, evitando il picco plasmatico, 4) migliorare la compliance del paziente che evita o limita (se in associazione) assunzioni multiple giornaliere. Trial clinici preliminari, condotti in doppio cieco verso placebo, indicano che rotigotina CDS migliora lo score della UPDRS (parte II+III) in associazione alla levodopa in fase avanzata di malattia, o in monoterapia nei pazienti in fase iniziale. Lo studio ha esaminato 316 pazienti trattati per 12 settimane (titration 4, mantenimento 7, taper 1 settimana) ed ha dimostrato un miglioramento dose dipendente e statisticamente significativo dei valori medi della UPDRS (parte II + III) alla dose giornaliera di 9.0 mg (media = -4.47; p = 0.0063), di 13.5 mg die (media = -6.25; p<0.0001) e di 18.0 mg die (media = -6.29; p<0.0001). Il gruppo trattato con 4.5 mg die non ha dato risultati statisticamente significativi (media = -3.49; p = 0.0393) rispetto al gruppo placebo (media = -1.39). La percentuale di pazienti responders (riduzione 20% all'UPDRS II+III) è stata del 29% nei pazienti trattati con placebo, mentre in quelli trattati con rotigotina CDS è stata di 38%, 45%, 57 e 53% alle dosi 4.5 mg, 9.0 mg, 13.5 mg e 18.0 mg die rispettivamente. I valori plasmatici AUC e Cmax sono lineari per i vari dosaggi del farmaco contenuti nel cerotto (da 4.5 a 18,0 mg). Gli eventi avversi, tipici della classe dei dopaminoagonisti, erano più frequenti alle alte dosi. Reazioni cutanee locali, per lo più lievi e transitorie, sono state riportate in tutti i gruppi di trattamento, compreso il gruppo placebo. Il sistema di rilascio transdermico di rotigotina CDS rappresenta una promettente modalità di trattamento, i cui potenziali benefici necessitano conferma dai trial clinici controllati in corso.

**INFEZIONE DA HELICOBACTER PYLORI
E BIODISPONIBILITÀ DI L-DOPA:
UNO STUDIO DOPPIO CIECO CONTRO PLACEBO
IN PAZIENTI PARKINSONIANI FLUTTUANTI**

L. Brusa[°], A. Bassi*, A. Pietroiusti[°], M. Pierantozzi[°], A. Peppe*, A. Pisani[°],
G. L. Lunardi#, A. Galante[°], P. Stanzione[°]

[°]*Università di Roma Tor Vergata; *Fondazione S. Lucia, Roma;*

Farmacologia Università di Genova.

Dati preliminari avevano suggerito che la eradicazione dell'elicobacter pylori (Hp) potesse produrre un miglioramento dell'assorbimento di l-dopa nei pazienti affetti da malattia di Parkinson (MdP). Ora riportiamo i dati di uno studio più esteso su 29 pazienti parkinsoniani fluttuanti affetti da infezione da Hp (positività degli anticorpi circolanti, antigeni batterici fecali, studio endoscopico e biptico) ma esenti da sintomi gastrici, assegnati in modo random al trattamento antibiotico (n = 15) od a quello con placebo (n = 14). La concentrazione ematica della l-dopa è stata misurata ogni 30 minuti con metodi di hplc per quattro ore dopo la somministrazione mattutina (CAPIT) acuta di una dose di 100 mg l-dopa (più carbidopa) per due volte prima dei trattamenti e 15 giorni e tre mesi dopo i trattamenti. Lo score clinico è stato misurato al momento di ogni prelievo con la UPDRS sezione III e la somma degli score è stata espressa come score globale; inoltre è stato misurato il tempo totale trascorso in on durante ciascuna sessione. I dati dimostrano che il trattamento con antibiotico, rispetto alle due sessioni pre eradicazione, aveva prodotto un significativo aumento, compreso tra il 20 ed il 30%, dell'area sotto la curva della concentrazione ematica di l-dopa. Questo risultato era vero sia dopo 15 giorni dal trattamento antibiotico che a distanza di tre mesi. In particolare si prolungava la fase finale della curva in modo significativo. Concordemente, la valutazione clinica evidenziava un aumento significativo dello score globale e soprattutto del tempo totale di on come effetto del prolungamento della curva. Al contrario, nessuna variazione significativa veniva osservata nei pazienti trattati con placebo. La valutazione endoscopica effettuata a 3 mesi confermava la eradicazione dell'Hp e la scomparsa della associata infiammazione solo nei pazienti trattati con antibiotico. La valutazione biochimica e clinica a 3 mesi non differiva significativamente da quella effettuata a 15 giorni dimostrando il perdurare dell'effetto. Viene suggerito pertanto che, anche in assenza di una sintomatologia gastrica, la infezione da Hp venga ricercata ed, in caso di positività, eradicata. Tale politica sarà particolarmente utile in quei pazienti avanzati e fluttuanti in cui un miglioramento dell'assorbimento di l-dopa nelle fasi finali della curva è critico per prolungare lo stato di on.

EVOLUZIONE DELL'ADISABILITÀ NELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE AVANZATA: STUDIO PROSPETTICO CONTROLLATO DELL'IMPATTO DELLA NEUROMODULAZIONE SUBTALAMICA

M. Capecchi, R. A. Ricciuti *, V. Bombace, D. Burini, G. Riccardi, L. Provinciali°, M. Scerrati *, M. G. Ceravolo

*Clinica di Neuroriabilitazione - * Clinica di Neurochirurgia - ° Clinica Neurologica Dipartimento di Scienze Neurologiche – Azienda Ospedaliera Umberto I – Ancona*

A fronte del vasto consenso all'utilizzo della chirurgia funzionale (DBS-STN) per la gestione della fase avanzata della Malattia di Parkinson (MdP) il livello di evidenza di efficacia è basso non esistendo studi controllati.

Obiettivi dello studio: i) verifica dell'efficacia della DBS-STN in termini di disabilità e qualità di vita ii) identificazione dei fattori predittivi dell'evoluzione delle misure di autonomia.

Soggetti: 32 pazienti affetti da Malattia di Parkinson Idiopatica in fase avanzata (Stadio III-IV sec. Hoehn & Yahr) riconosciuti eleggibili all'intervento DBS-STN (criteri CAPSIT) e divisi in due gruppi: 1) DBS: 16 soggetti sottoposti ad impianto bilaterale di elettrocateri a livello subtalamico: 7 donne e 9 uomini; età 58.4 + 7.4 anni, durata malattia 14.2 + 4.8 anni; 2) Controlli (Ct): 16 soggetti non sottoposti a chirurgia funzionale per motivi organizzativi (lista d'attesa) o mancata formulazione del consenso informato: 11 donne e 5 uomini; età 63.4 + 6.8 anni, durata malattia 10.0 + 4.2 anni.

Disegno dello studio: controllato e prospettico dell'evoluzione a 12 (T12) e 24 mesi (T24) delle misure di outcome selezionate al momento della definizione di eleggibilità (T0).

Misure di Outcome: a) abilità funzionali: UPDRS II, Brown's disability scale, FIM (Functional Independence Measure); b) qualità di vita: PDQ-39; c) LEDD; d) Beck Depression Inventory; e) check list di sintomi estrapolati dall'UPDRS-tot (riflessi posturali; cammino; freezing, drooling, parola, cadute, discinesie).

Analisi statistica: l'analisi multivariata della varianza (MANOVA) è stata applicata per il confronto nel tempo e tra i due gruppi con definizione dell'effetto "tempo x trattamento" (txTr). Il confronto Post-hoc è stato effettuato con il test LSD. La regressione multipla è stata usata per individuare i fattori predittivi indipendenti di variazione del punteggio UPDRS II.

Risultati: tutti i soggetti sono stati valutati per il T12, 7 DBS e 8 Ct anche per il T24. Al T0 i due gruppi erano confrontabili per età, stadio clinico, disabilità e LEDD. Nei DBS il punteggio UPDRS II si riduceva a T12 ($p = .000007$) e T24 ($p = .005$) vs il T0 e vs i controlli (txTr: $p = .001$). I punteggi di Brown's DS e FIM miglioravano nel tempo nei DBS e rispetto ai Ct (txTr Brown's DS: $p = .004$; txTr FIM: $p = .02$). Il punteggio PDQ-39 tot. si riduceva nel gruppo - DBS al T12 ($p = .001$) ed al T24 ($p = .01$) rispetto al T0 ed ai controlli (txTr: $p = .004$); in particolare miglioravano i domini ADL (activity daily living), EWB (emotional well-being), ST (stigma), BD (bodily discomfort). La BDI si riduceva nei DBS al T12 e T24 e rispetto ai controlli (txTr: $p = .02$). IL LEDD diminuiva significativamente al T12 ed al T24 nel gruppo-DBS ($p = .04$). Una elevata età all'esordio e un alto punteggio di disabilità al T0 risultavano fattori predittivi indipendenti di deterioramento funzionale a un anno, nei controlli; nei DBS, unico fattore predittivo di disabilità evolutiva era l'età avanzata all'esordio.

Conclusioni: la chirurgia funzionale ha un impatto favorevole sulla disabilità e sulla qualità della vita nella MdP, interrompendo il progressivo deterioramento funzionale, atteso in relazione alla severità clinica. Migliori risultati sembrano ottenersi in soggetti con esordio in età giovanile.

RISPOSTE VEGETATIVE ALLA STIMOLAZIONE DELLA REGIONE SUBTALAMICA

L. Colloca (3), E. Torre (1), L. Lopiano (1), M. Lanotte (2), A. Melcarne (2), M. Pesare (1), A. Cinquepalmi (1), S. Ricci (1), B. Bergamasco (1), F. Benedetti (3)

1 Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

2 Divisione di Neurochirurgia, CTO, Torino

3 Programma di Fisiologia Clinica e Applicata, Università di Torino

I meccanismi alla base della stimolazione del nucleo subtalamico (STN) nel trattamento del morbo di Parkinson non sono ancora ben conosciuti. Per esempio, sono stati postulati sia meccanismi inibitori delle vie afferenti al STN, sia il blocco post-sinaptico da depolarizzazione dei neuroni del STN. E' importante sottolineare che accanto al miglioramento dei sintomi motori è stato anche descritto un miglioramento di altri parametri, come il ciclo sonno-veglia, il tono dell'umore e le funzioni vegetative. Inoltre, recentemente sono stati descritti diversi effetti della stimolazione dell'STN sul sistema cardiovascolare (Priori et al 2001; Thornton et al 2002; Kaufmann et al 2002). Sulla base di queste osservazioni, in questo studio abbiamo mappato in dettaglio le risposte vegetative ed emotive durante la stimolazione intraoperatoria della regione subtalamica. Abbiamo effettuato intraoperatoriamente l'analisi spettrale della variabilità cardiaca (HRV), una metodica che permette di studiare le risposte simpatiche e parasimpatiche, e l'elettroencefalogramma quantitativo (qEEG). I risultati possono essere riassunti nel modo seguente. 1) La stimolazione della zona dorsale al STN (zona incerta e campo di Forel) produce un aumento della frequenza cardiaca e un'attivazione del sistema simpatico. 2) La stimolazione del STN ventromediale produce risposte non costanti, le quali variano in base al contesto (consapevolezza o no di essere stimolato, situazione di riposo o di stress mentale). 3) Quando la stimolazione del STN ventromediale produce un'attivazione simpatica, si ha anche una desincronizzazione del qEEG. Questi risultati dimostrano che le risposte vegetative nella regione subtalamica sono di due tipi. Il primo tipo si trova fra il talamo e il STN ed è caratterizzato da risposte dipendenti dal sito di stimolazione. Il secondo tipo di risposte dipende invece dal contesto, ed è ottenibile nella parte ventromediale del STN, una zona connessa con il sistema limbico. Inoltre, le risposte qEEGrafiche non sono dovute ad un effetto diretto del STN sulla corteccia cerebrale, poiché sono presenti solo in presenza di un'attivazione simpatica. Questi nostri dati dimostrano una complessa organizzazione delle funzioni vegetative nella regione subtalamica, che può contribuire agli effetti terapeutici della stimolazione del STN.

MODELLO DI PARKINSONISMO DA MPTP NEL TOPO: RUOLO DEL CITOCROMO P450 (CYP 2E1)

G. U. Corsini; M. C. Viaggi; D. Dinucci

Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Farmacologia; Università di Pisa

La superfamiglia enzimatica citocromo P450 (CYP450) comprende molte isoforme. Questi isoenzimi sono coinvolti nel metabolismo di una larga quantità di composti sia endogeni che esogeni. Recentemente si è osservata la presenza di alcune forme nel tessuto cerebrale, in particolare il CYP2E1 e il CYP2D6 (Riedl et al. '98; '99 e Watts et al '98). Questi enzimi sono presenti a livello cellulare sia nel soma che nel terminale presinaptico dei neuroni dopaminergici del sistema nigrostriatale. Nei nostri laboratori è stato dimostrato che il dietilditiocarbammato (DDC) è in grado di potenziare l'azione della tossina dopaminergica MPTP nel topo C57/bl (Corsini et al. '85). Il DDC è un potente inibitore del CYP2E1 (Gungerich et al. '91, Parkinson '96); al fine di valutare se il potenziamento della tossicità dell'MPTP sia da ricondursi al blocco dell'attività enzimatica del citocromo, abbiamo effettuato lo studio del potenziamento utilizzando topi C57/bl ai quali è stato somministrato MPTP i.p. previo pretrattamento con altri inibitori del CYP2E1 diallilsolfato (DAS) e feniletilisotiacianato (PIC) (Nissbrandt et al. '01). Gli animali sono stati sacrificati 7 giorni dopo il trattamento ed è stato prelevato lo striato per misurare, mediante la tecnica HPLC, i livelli di dopamina striatale e dei suoi metaboliti, parametri di tossicità irreversibile. Parallelamente sono stati sacrificati animali per valutare il danno neuronale conseguente al trattamento. Microsezioni di tessuto mesencefalico sono state processate per la marcatura immunostochimica dell'enzima tirosina idrossilasi (TH).

I nostri risultati evidenziano che anche gli altri inibitori impiegati potenziano in varia misura la tossicità da MPTP, suggerendo l'implicazione nel suo metabolismo dell'attività enzimatica del CYP2E1. Ipotizziamo che il ruolo svolto da questa particolare isoforma enzimatica incida sull'emivita del metabolita tossico MPP+, rivestendo un ruolo determinante nella protezione del neurone dopaminergico.

MALATTIA DI HALLERVORDEN-SPATZ (MHS): PROFILO NEUROPSICOLOGICO E TRATTAMENTO DEI DISTURBI DEL COMPORTAMENTO IN DUE PAZIENTI

G. Cossu ¹, G. L. Floris ², M. Melis ¹, A. Molari¹, A. Cannas³, A. Spissu ¹

¹*Divisione Neurologia. Ospedale "G. Brotzu" Cagliari*

²*Cattedra Neurofisiopatologia, Università di Cagliari*

³*Clinica Neurologica, Università di Cagliari*

Introduzione

La MHS è una malattia autosomica recessiva causata da una mutazione in un gene codificante una proteina pantotenato chinasi (PANK2). E' caratterizzata da disturbi extrapiramidali e deterioramento cognitivo. La RMN dell'encefalo dimostra, a livello pallidale, una caratteristica ipointensità periferica con iperintensità centrale (segno dell' "occhio di tigre") in T2.

Casi Clinici

Descriviamo il caso di due fratelli, Su. e Si. C., di 20 e 27 anni con diagnosi di MHS geneticamente determinata (omozigosi per la mutazione del PANK2). Ambedue i pazienti, inoltre, presentavano un quadro RMN encefalo caratteristico. Entrambi sono stati sottoposti ad una batteria estesa di test neuropsicologici standardizzati. Si è evidenziato, per ambedue, un quadro cognitivo patologico caratterizzato da bradifenia, fluttuazioni della concentrazione, importante deficit di fluenza verbale, lieve disturbo del ragionamento e dell'astrazione su materiale verbale, moderato deficit di critica e giudizio, assenza di disturbi mnesici a breve e lungo termine e prassici. Si.C. ha manifestato, inoltre, disturbi del comportamento caratterizzati da irrequietezza, labilità emotiva, disinibizione, eteroaggressività con frequenti atteggiamenti minacciosi nei confronti dei familiari. Il trattamento con Olanzapina (fino 5 mg/die) è stato interrotto dopo poche settimane per il peggioramento del quadro motorio. E' stato quindi intrapreso trattamento con l'antipsicotico atipico Quetiapina, (50 mg due volte/die). La terapia è stata ben tollerata (non si sono osservati variazioni del quadro motorio e cognitivo basale). Si è registrato un buon controllo dei disturbi comportamentali, oggettivabile con un sensibile miglioramento del Neuropsychiatric Inventory (sia nelle sezioni dedicate alla frequenza e gravità dei disturbi del paziente che in quella riguardante lo stress del caregiver). Il quadro clinico si è mantenuto stabile fino al momento attuale (dodici mesi di osservazione).

Conclusioni

I casi da noi studiati evidenziano per entrambi i pazienti un profilo di deterioramento cognitivo di tipo fronto-sottocorticale di grado moderato e confermano le emergenti evidenze della letteratura sull'efficacia e sulla tollerabilità della Quetiapina nelle patologie di tipo extrapiramidale. Nel nostro paziente il farmaco si è dimostrato efficace (soddisfacente controllo dei disturbi comportamentali) e sicuro (assenza di effetti collaterali sul versante motorio e cognitivo nel periodo osservazionale considerato).

LA DISTONIA FAMILIARE: PRESENTAZIONE CLINICA E CARATTERISTICHE GENETICHE DI 40 FAMIGLIE ITALIANE

A. E. Elia¹, A. R. Bentivoglio¹, G. Filippini², E. M. Valente³,
A. Fasano¹, A. Albanese^{1,2}

1 Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

2 Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

3 Istituto Mendel, Roma

Metodi: I pazienti affetti da distonia primaria afferenti al centro di ricerca per i disturbi del movimento del Policlinico Gemelli di Roma sono stati catalogati in un registro clinico in cui sono stati riportati sesso, età e sede d'esordio, durata della storia clinica e presenza di familiarità. Tra i casi con anamnesi familiare positiva per distonia sono stati individuati 40 probandi in cui la familiarità è stata accertata attraverso l'osservazione diretta di distonia in almeno un familiare affetto. 26 probandi sono stati sottoposti al test genetico per la mutazione del DYT1. Il fenotipo dei probandi all'esordio ed all'ultima visita è stato confrontato con quello dei pazienti affetti da distonia sporadica: i dati continui sono stati confrontati attraverso il test t-student, i dati categorici attraverso il test chi-quadrato. Per valutare le differenze nella progressione della distonia tra casi familiari e sporadici è stata condotta un'analisi di "sopravvivenza" secondo il metodo attuariale, utilizzando la diffusione della distonia a due siti corporei nei primi 5 anni di malattia come *outcome*. È stata infine applicata l'analisi della varianza per misure ripetute, per la stima del numero medio di sedi corporee interessate dalla distonia durante il follow up.

Risultati: La presenza di familiarità per distonia è stata riscontrata nel 15,9% dei pazienti affetti da distonia primaria. Sono state identificate 40 famiglie. In 15 famiglie il fenotipo prevalente era focale, in 17 segmentale ed in 8 generalizzato. L'età all'esordio era adulta (>21 anni) in 35 famiglie, giovanile (<21 anni) in 3 famiglie, eterogenea in 2. Tra i probandi, il 33% presentava esordio cervicale, il 26% esordio con blefarospasmo, il 18% distonia dell'arto superiore, il 15% disfonia, l'8% distonia dell'arto inferiore. L'età media all'esordio dei probandi era più bassa dell'età media all'esordio dei casi sporadici ($p = 0.0008$), e tale differenza è soprattutto determinata dai pazienti con distonia esordita all'arto superiore. La stessa progressione della distonia è stata osservata nei casi familiari e negli sporadici durante i primi 5 anni di malattia. L'analisi del numero medio di sedi corporee interessate dalla distonia mostra che i casi familiari presentano un più alto numero medio di sedi corporee coinvolte dopo 10, 15, 20 e 25 anni di malattia, tuttavia le differenze non sono statisticamente significative. 26 probandi sono stati sottoposti al test genetico per la delezione GAG del DYT1. La mutazione è stata riscontrata in 3 casi che presentavano esordio giovanile, con coinvolgimento di un arto e rapida generalizzazione. Tra le famiglie DYT1 negative è stata descritta un'ampia famiglia con 11 individui affetti e fenotipo prevalentemente craniocervicale in cui l'analisi di *linkage* ha condotto all'identificazione del locus DYT13.

UN MODELLO CELLULARE DELLA TOSSICITA' DOPAMINA-DIPENDENTE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

M. Fasano ^{b,d}, S. Giraud ^a, M. Basso ^b, M. Molteni ^b, C. Rossetti ^b, M. Colapinto ^b,
D. Marabella ^b, B. Bergamasco ^{a,c}, L. Lopiano ^a,

^a *Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino*

^b *Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale, Università dell'Insubria, Varese*

^c *Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia*

^d *Centro di Neuroscienze, Università dell'Insubria, Busto Arsizio*

La malattia di Parkinson (MP) è una malattia neurodegenerativa prevalentemente sporadica, tuttavia la recente identificazione di mutazioni responsabili di forme familiari della MP ha permesso di definire alcune ipotesi eziopatogenetiche. In particolare, due mutazioni puntiformi nel gene dell'alfa-sinucleina hanno messo in evidenza questa proteina che si è rivelata essere un principale componente dei corpi di Lewy. L'espressione della proteina wild-type o mutata in diverse linee cellulari ha dimostrato che la tossicità di questa proteina dipende dalla presenza di dopamina, ed in particolare dalla produzione di specie reattive dell'ossigeno a partire da essa.

La presenza di dopamina (e di tutto il corredo enzimatico necessario per sintesi, trasporto e smaltimento della dopamina), neuromelanina, ed una grande quantità di ioni ferro ad essa legati rende i neuroni dopaminergici della substantia nigra particolarmente suscettibili a condizioni di stress ossidativo che possono venire amplificate dallo stesso sistema ferro-neuromelanina.

A questo scopo, abbiamo considerato l'effetto della dopamina, di fattori anti-ossidanti e di metalli di transizione sulla vitalità di una linea cellulare dopaminergica (neuroblastoma umano SH-SY5Y). L'ossidazione extracellulare della dopamina porta alla formazione di perossido di idrogeno che viene rimosso mediante la presenza di catalasi. L'espressione di alcune proteine marker è stata valutata mediante western blot dopo aver ottimizzato le condizioni di coltura.

Successivamente, la linea SH-SY5Y è stata trasformata ad overesprimere alfa-sinucleina mediante trasfezione con un costrutto per l'espressione in cellule di mammifero. Le cellule stabilmente trasformate sono state isolate in terreno selettivo. Anche in questo caso, le cellule sono state poste in presenza di dopamina e catalasi in presenza di fattori che possono modulare lo stress ossidativo. Il quadro di espressione proteica è stato valutato, in entrambe le linee cellulari, mediante la metodologia del proteoma. Le proteine estratte sono state separate mediante elettroforesi bidimensionale, colorate ed identificate attraverso opportuni anticorpi o mediante analisi dei peptidi con spettrometria di massa.

POTENZIALI SUBTALAMICI MOVIMENTO-CORRELATI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

G. Foffani, A. Priori

Gruppo DBS Policlinico-San Paolo di Milano (G. Ardolino, M. Egidi, M. Locatelli, A. Pesenti, A. Priori, P. Rampini: *Dipartimento di Scienze Neurologiche, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano*; G. Baselli, A. Bianchi, S. Cerutti, G. Foffani, B. Meda, M. Pellegrini: *Dipartimento di Bioingegneria, Politecnico di Milano*; E. Caputo, V. Chiesa, F. Tamma: Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano).

L'attività EEG di profondità registrata dal nucleo subtalamico (NST) di pazienti affetti da malattia di Parkinson con elettrodi impiantati per la DBS ha rivelato la presenza di specifiche modulazioni spettrali evento correlate in un'ampia gamma di frequenze, dalle classiche bande EEG (<30 Hz) fino a 300 Hz [Foffani, Priori, Egidi et al., *Brain* 2003, in stampa]. L'obiettivo del presente studio è quello di testare l'ipotesi che nel STN umano vi siano anche potenziali movimento-correlati (PMC) deterministici.

È stata derivata e registrata l'attività EEG di profondità in 7 NST da 6 pazienti parkinsoniani con elettrodi DBS impiantati, durante estensioni volontarie del dito indice controlaterale. Il segnale EMG derivato dal muscolo estensore proprio dell'indice costituiva l'evento trigger. I PMC dal STN sono stati calcolati mediando il segnale di profondità su tutti i trial (banda 2-40Hz).

Il PMC nel NST era caratterizzato da diverse componenti: un primo picco positivo (P1) attorno all'EMG onset, un secondo e più pronunciato picco negativo (N1) circa 100 ms dopo l'EMG onset, e un terzo picco positivo (P2) a latenze più elevate (circa 400ms).

Questi dati documentano per la prima volta l'esistenza nell'uomo di MRP subtalamici. La presenza di MRP nel NST aggiunge un nuovo elemento nel complesso quadro delle attività subtalamiche oscillatorie movimento-correlate e suggerisce la possibilità che il NST sia coinvolto serialmente in diverse fasi del processing motorio, forse attraverso distinte sottopopolazioni neuronali.

SPECIFICITÀ E SENSIBILITÀ DELLA RM NELLA DIAGNOSI DEI PARKINSONISMI DEGENERATIVI

F. Girotti, *M. Grisoli, P. Soliveri, D. Testa, *M. Savoiaro

**Divisione di Neuroradiologia e di Neurologia I, Istituto Neurologico C. Besta, Milano*

La RM ha fornito un contributo rilevante alla diagnosi clinica di alcuni parkinsonismi degenerativi. In particolare nell'atrofia multisistemica (MSA) sono state riscontrate alterazioni di segnale differenti nelle diverse varianti della malattia: nella forma con predominante sintomatologia parkinsoniana (MSA-P) le alterazioni di segnale sono presenti nella porzione postero-laterale dei putamen mentre nella forma con prevalente coinvolgimento cerebellare (MSA-C) sono evidenti nelle fibre trasverse pontine e nei peduncoli cerebellari medi. Nella paralisi sopranucleare progressiva (PSP) è di comune riscontro un'atrofia mesencefalica mentre nella degenerazione cortico basale (DCB) un'atrofia fronto-parietale asimmetrica controlaterale al lato clinicamente più colpito.

Abbiamo voluto verificare la sensibilità e specificità dei criteri di diagnosi radiologica nella nostra casistica di parkinsonismi atipici in confronto con il gold standard rappresentato dalla diagnosi clinica di probabilità formulata secondo i criteri comunemente accettati nella letteratura. Abbiamo esaminato 35 pazienti con MSA, 20 pazienti con PSP, 15 pazienti con DCB e 8 pazienti con demenza da corpi di Lewy diffusi e sette pazienti con parkinsonismi degenerativi non responsivi alla levodopa per i quali non è stato possibile formulare una precisa diagnosi clinica secondo i criteri clinici sopra citati.

In accordo con quanto evidenziato da altri, abbiamo confermato una buona specificità e sensibilità della RM nella diagnosi di MSA e PSP. La RM è risultata meno affidabile nella diagnosi di DCB, non sono emersi invece criteri radiologici particolari nei casi di malattia da corpi di Lewy diffusi. Il risultato più interessante riguarda i parkinsonismi con diagnosi clinica non definita dove la RM ha evidenziato rilevanti alterazioni in strutture cortico-sottocorticali con pattern diversi da quelli osservati nei parkinsonismi clinicamente definiti.

STIMOLAZIONE AD ALTA FREQUENZA DEL NUCLEO SUBTALAMICO NELLA MALATTIA DI PARKINSON: 12 MESI DI FOLLOW UP

F. Mancini, R. Zangaglia, D. Servello *, L. Geremia *, S. Cristina, C. Tassorelli,
E. Martignoni #, G. Nappi^o, C. Pacchetti

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

** UO Neurochirurgia Funzionale, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano,*

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

*^o Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringologia, Università di Roma,
La Sapienza.*

La stimolazione ad alta frequenza (DBS) del Nucleo Subtalamico (STN) è considerata un trattamento efficace dei sintomi che complicano la Malattia di Parkinson (PD) in fase avanzata, in pazienti debitamente selezionati. Uno dei principali vantaggi di questa tecnica è la possibilità di variare i parametri di stimolazione (ampiezza, durata e frequenza dello stimolo, erogabile da uno o due dei 4 contatti disponibili per ogni lato, in modo mono- o bipolare). Dopo l'intervento di impianto degli elettrodi, infatti, il momento fondamentale è il settaggio dei parametri di stimolazione, che ha lo scopo di ottimizzare i benefici e di minimizzare gli effetti collaterali della DBS. Lo scopo di questo studio è confermare i benefici della DBS nella PD complicata, valutati a 3, 6, 12 e 24 mesi dall'intervento. Sono stati valutati 25 pazienti, 14 maschi e 11 femmine, con PD complicata, trattati con impianto di elettrodi per DBS dei STN bilateralmente. Al momento dell'intervento, i pazienti avevano un'età media di 58 (7.8) anni ed una storia di malattia di 12.4 (5.3) anni. La mediana dello stadio HY in OFF era 3 e il punteggio medio della parte III della Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) in ON/OFF era 21.6 (16.3)/44.3 (17.2). La dose media quotidiana di levodopa era 776 (337.7) mg/die. Tutti i pazienti eccetto uno erano in terapia con un dopamino agonista a dosaggio medio-alto. I follow-up dopo l'intervento sono avvenuti a 3, 6, 12 e 24 mesi.

Dopo la DBS, la dose media quotidiana di levodopa è significativamente ridotta a tutti i controlli così come il numero di pazienti in terapia con dopamino agonisti. I parametri di stimolazione sono passati da un'ampiezza media di 1.5 Volt, con durata di 60 Usec e frequenza di 130 Hz a tre mesi dall'intervento, a 3 Volt, 90 usec e 145 Hz entro il primo anno. Le prestazioni motorie, valutate con la HY e la UPDRS III, sono significativamente migliorate già dopo tre mesi, e tali si sono mantenute anche ai controlli dopo due anni.

STUDIO DI PREVALENZA DEL TREMORE ESSENZIALE NEL COMPRESORIO DEL LAGO TRASIMENO (STELT STUDY)

M. L. Mancini, N. Tambasco*, A. Lanari, V. Gallai
Dipartimento di Neuroscienze, Università di Perugia
**Dipartimento di Neurologia e Riabilitazione, Villa Pini, Chieti*

Background e obiettivo:

Il Tremore Essenziale è un disturbo del movimento di comune rilievo clinico. Tuttavia, i lavori presenti in Letteratura non sono univoci circa le caratteristiche epidemiologiche di questa patologia, presentando una prevalenza variabile da 0.08 a 220 casi su 1000 individui, e non concordano sulla sua definizione diagnostica.

L'obiettivo dello studio è stato quello di effettuare un'analisi di prevalenza del Tremore Essenziale Classico in un campione di popolazione adeguatamente ampio, scelto sul territorio.

Materiali e metodi:

Il disegno dello studio ha previsto la valutazione di una popolazione campione pari a 10.800 individui, rappresentata dal totale dei soggetti assistiti da undici Medici di Medicina Generale, operanti sul territorio umbro, con comprensorio d'attività nell'area del Lago Trasimeno. La valutazione del campione e l'inclusione degli idonei è stata effettuata dagli stessi Medici di Medicina Generale, preliminarmente edotti sui criteri univoci di valutazione per l'arruolamento dei casi di TE e forniti di una scheda prestampata, da compilare in tutte le sue parti. L'attività di reclutamento è stata soggetta a supervisione mensile da parte di un Medico Neurologo esperto nei Disturbi del Movimento, con il compito di verificare il rispetto dei criteri di inclusione. Il protocollo, che prevedeva un periodo di raccolta dati della durata di un anno, ha inoltre incluso due step di verifica, rispettivamente al terzo ed al sesto mese di reclutamento. Il Tremore Essenziale Classico è stato definito sulla base della Classificazione della Movement Disorder Society (1997) e delle Linee Guida per la Diagnosi di Tremore Essenziale Classico proposte dall' Ad Hoc Scientific Committee (2000).

Risultati:

Lo studio è stato completato secondo il disegno originale, concludendo l'osservazione del campione dopo 12 mesi; è stato valutato il 90 % della popolazione considerata, per un totale di 9.750 individui. La prevalenza grezza del Tremore Essenziale è risultata pari ad 1.005 % con un risultato di prevalenza grezza del Tremore Essenziale Classico pari a 0.29 %.

Conclusioni:

Riteniamo che i risultati presentati, si collochino adeguatamente nel profilo epidemiologico internazionale e contribuiscano a dimostrare come l'applicazione di criteri diagnostici definiti e rigorosi, riduca drasticamente la variabilità dei dati.

Si ringraziano per la cortese e determinante collaborazione i Colleghi Medici di Medicina Generale, partecipanti allo studio:

*Dr. Bacci Giuseppe, Dr.ssa Baiocchi Carla, Dr. Bontà Salvatore,
Dr. Buratta Massimo, Dr. Cazzavacca Antonio, Dr.ssa Cerbini Silvana,
Dr.ssa Danzinelli Rosella, Dr. Lucertini Fernando, Dr. Pinaglia Alessandro,
Dr. Renzoni Sergio, Dr. Vitali Franco.*

ANALISI SPETTRALE DELLA FREQUENZA CARDIACA NELL'ATROFIA MULTISISTEMICA

A. Monge, M. Paradiso, F. Stocchi*, F. Viselli
Osp. S. Giovanni Battista (ACISMOM) Roma;
** Istituto Neurologico Neuromed Pozzilli (IS)*

Introduzione: L'atrofia multisistemica (MSA) è caratterizzata dalla presenza di una sintomatologia parkinsoniana talvolta associata a sintomi disautonomici che possono precedere o seguire i sintomi extrapiramidali. Le lesioni anatomopatologiche coinvolgono i sistemi motori extrapiramidale e piramidale e le colonne intermedio-laterali dorso-lombari, sede dei neuroni pregangliari della componente ortosimpatica del sistema nervoso vegetativo.

Obiettivi: Scopo dello studio è quello di valutare l'entità delle modificazioni della bilancia simpato-vagale nei pazienti affetti da MSA mediante l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca nel dominio della frequenza (HRV).

Pazienti, materiali e metodi: Abbiamo studiato 10 pazienti con diagnosi di MSA (6 femmine e quattro maschi di età media 56 ± 6) e 10 controlli (6 femmine e quattro maschi di età media 37 ± 6). A tutti i pazienti e ai controlli venivano rilevate la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa in posizione clinostatica (0°) e durante ortostatismo passivo (75°). Veniva inoltre eseguita l'analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) nelle due posizioni valutando la potenza delle componenti spettrali a bassa frequenza (LF; 0.04-0.15 Hz, indice della componente ortosimpatica) e ad alta frequenza (HF; 0.15-0.40 Hz, indice della componente vagale) espresse in unità normalizzate (*nu*).

Risultati: I dati hanno evidenziato durante l'ortostatismo un modesto incremento della frequenza cardiaca ed un mancato incremento della pressione arteriosa sistolica e diastolica rispetto ai valori basali. L'analisi della HRV in clinostatismo ha evidenziato valori di LF ridotti e valori di HF aumentati rispetto ai controlli. Durante l'ortostatismo si osservava una modesta modificazione delle componenti oscillatorie con un incremento non significativo del rapporto LF/HF. Nei soggetti di controllo invece lo stimolo ortostatico determinava significative variazioni emodinamiche e di tutti gli indici HRV.

Conclusioni: Questi risultati mostrano che i pazienti con MSA presentano in condizioni basali uno squilibrio della bilancia simpato-vagale a favore della componente vagale che non si modifica dopo stimolo ortostatico. Tale alterazione appare correlata con le modificazioni emodinamiche (frequenza cardiaca e pressione arteriosa) rilevate durante il tilt test. Pertanto lo studio del profilo autonomico nel paziente affetto da MSA, quantificando la disfunzione autonoma, consente una maggiore comprensione delle alterazioni emodinamiche presenti in questi pazienti.

STUDIO DELL'ECCITABILITÀ DELL'AREA MOTORIA CORTICALE DI RAPPRESENTAZIONE DEI MUSCOLI ASSIALI IN PAZIENTI PARKINSONIANI MEDIANTE STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA

F. Morgante, A. Quartarone, L. Morgante, A. Epifanio, S. Bagnato, V. Rizzo,
E. Reggio, P. Girlanda
*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche e Anestesiologiche,
Università di Messina*

Obiettivi: I meccanismi alla base della rigidità nella malattia di parkinson sono a tutt'oggi dibattuti. Diversi autori hanno dimostrato nei pazienti parkinsoniani un aumento dell'inibizione reciproca Ia e una diminuzione dell'inibizione autogenica Ib. Le alterazioni di questi riflessi spinali sono probabilmente da correlare ad un alterato controllo discendente sovrasegmentale.

Studi sperimentali condotti in primati suggeriscono un ruolo fondamentale delle vie reticolo spinali nel controllo dell'inibizione reciproca Ia e autogenica Ib. Scopo del presente studio è stato quello di esplorare l'eccitabilità delle proiezioni polisinaptiche ai muscoli assiali mediante stimolazione magnetica transcranica. **Metodi:** lo studio è stato condotto su un gruppo di 10 pazienti affetti da malattia di parkinson idiopatica (età media 55 ± 7) e su un gruppo di 10 controlli associati per sesso, età e municipalità. Il protocollo elettrologico ha valutato la curva di reclutamento del potenziale evocato motorio (MEP) nei muscoli grande pettorale destro e I interosseo dorsale della mano destra, utilizzando intensità di stimolazione crescenti comprese fra il 50 e il 100% del massimo output dello stimolatore in incrementi del 5%. Il protocollo è stato effettuato in basale, a 48 ore dalla sospensione della L-DOPA e ripetuto due ore dopo l'assunzione di 250 mg di L-DOPA.

I pazienti venivano valutati con UPDRS parte III.

Risultati: il principale risultato del nostro studio è stato una riduzione della curva di reclutamento del MEP nel muscolo pettorale in basale rispetto ai controlli ($p > 0.02$). Al contrario nei muscoli distali, analogamente a quanto già mostrato in letteratura, la curva di reclutamento del MEP risultava aumentata rispetto alla popolazione di controllo. Dopo la somministrazione di 250 mg di L-DOPA si notava una normalizzazione della curva di reclutamento del MEP nel muscolo pettorale.

Conclusioni: dati di stimolazione magnetica transcranica nei muscoli assiali hanno dimostrato recentemente la presenza di una via polisinaptica bilaterale che corrisponderebbe alle proiezioni cortico-reticolo-spinali dei modelli animali. Nel presente studio abbiamo riscontrato una diminuita eccitabilità di questa via polisinaptica nei muscoli assiali che è reversibile dopo terapia con L-DOPA. Tali reperti potrebbero essere rilevanti nella comprensione dei meccanismi alla base della fisiopatologia della rigidità.

STUDIO DI PREVALENZA SULLA MALATTIA DI PARKINSON E DELLE ALTRE FORME DI PARKINSONISMO NELL'ARCIPELAGO DELLE ISOLE EOLIE

L. Morgante¹, A. Epifanio¹, M. Zappia², G. Salemi³, U. Bonuccelli⁴, R. Marconi⁵,
R. Musolino¹, G. Basile⁶, P. La Spina¹, G. Savettieri³

1) *Dipartimento di Neuroscienze, Università di Messina;*

2) *Istituto di Neurologia, Università di Catanzaro;*

3) *Istituto di Neuropsichiatria, Università di Palermo;*

4) *Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa;*

5) *Divisione di Neurologia, Ospedale Misericordia di Grosseto;*

6) *Cattedra di Geriatria Università di Messina.*

Sono molto rari gli studi di prevalenza sulla Malattia di Parkinson (PD) effettuati in comunità insulari. Un studio eseguito nelle isole Faroe aveva evidenziato un tasso di prevalenza, relativamente alto, se confrontato con tassi ottenuti in realtà geograficamente vicine, non insulari. Scopo della nostra ricerca è stato quello di determinare il tasso crudo di prevalenza e le prevalenze specifiche, per sesso ed età, della PD e delle altre forme di Parkinsonismo, nella Comunità dell'Arcipelago delle isole Eolie (Messina) e di confrontare le prevalenze ottenute con quelle rilevate in altre zone geografiche, non insulari, della Sicilia (Studio SNES). La popolazione oggetto di indagine comprendeva tutti i soggetti: residenti e presenti, al giorno di prevalenza (1 Gennaio 2001), nelle isole dell'arcipelago Eoliano per una popolazione totale di 14331 residenti. Lo studio si è articolato in due successive fasi di indagine. La I fase consisteva nella identificazione dei casi di parkinsonismo su informazioni provenienti dai medici di base, dai neurologi e dagli archivi delle divisioni di Medicina degli Ospedali delle 2 isole, dalle ricette farmaceutiche dei medici di famiglia degli ultimi 3 mesi. Veniva, infine, somministrato a tutta la popolazione, di età superiore a 40 anni, un questionario, precedentemente validato per parkinsonismo, con lo scopo di identificare i casi non ancora diagnosticati.

Tutti i casi segnalati erano inviati alla II fase di studio che consisteva in una visita neurologica e nella valutazione con scale motorie e neuropsichiatriche. Le diagnosi erano formulate sulla base di criteri diagnostici predefiniti (Studio SNES). Attraverso i vari metodi di rilevamento, venivano identificati 19 soggetti affetti da parkinsonismo. Altri 10 soggetti risultavano positivi allo screening con il questionario somministrato dai medici di famiglia alla popolazione di età superiore ai 40 anni. Ventinove soggetti venivano, pertanto, inviati alla II fase di indagine. Sulla base dei criteri diagnostici otto soggetti venivano esclusi dalla diagnosi mentre i rimanenti 21 venivano diagnosticati come affetti da tutte le forme di parkinsonismo con una prevalenza cruda pari a 147/100.000. Per 14 di loro veniva formulata la diagnosi di PD; i rimanenti 7 presentavano altre forme di Parkinsonismo. La prevalenza cruda per PD era pari a 98/100.000. Le prevalenze crescono progressivamente con l'età oltre i 50 anni per Pd e per le altre forme di parkinsonismo. Le prevalenze specifiche per sesso non hanno evidenziato differenze. Le prevalenze ottenute in questo studio sono nettamente inferiori rispetto a quelle osservate in una precedente ricerca, porta a porta, effettuata in Sicilia. Problemi di ordine metodologico potrebbero, solo in parte, giustificare i differenti risultati.

SAFINAMIDE MIGLIORA LA FUNZIONALITA' MOTORIA IN PAZIENTI PARKINSONIANI

M. Onofri[§], F. Stocchi[°], L. Vacca[°], A. Thomas[§]
§ Dipartimento di Neurologia, Università di Chieti;
° Istituto Neurologico Neuromed Pozzilli (IS);

Metodi

Lo studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, in parallelo, della durata di 12 settimane, e' stato condotto in 23 centri distribuiti in Italia, Germania, Francia, Polonia e Belgio e ha coinvolto 168 pazienti. Safinamide e' stata somministrata alle dosi di 0.5 e 1.0 mg/kg po sia come monoterapia su pazienti "de novo" che in aggiunta a una dose fissa di un farmaco dopamino agonista. I pazienti sono stati valutati in base al punteggio della scala Unified Parkinson's Disease Rating Scale section III (UPDRS III), e sono stati definiti pazienti responder coloro i quali hanno mostrato un miglioramento maggiore o uguale al 30% nel punteggio UPDRS.

Risultati

Durante il periodo di trattamento non si e' verificato nessun evento avverso grave correlato al farmaco. La percentuale di eventi avversi (EA) nei gruppi in trattamento con safinamide e' risultata inferiore rispetto al gruppo placebo, anche considerando gli EA in categorie separate per gravità, sistema corporeo coinvolto e correlazione con il farmaco. In particolare gli EA correlati al Sistema Nervoso Centrale sono risultati più frequenti nel gruppo placebo (13) rispetto a safinamide 0.5 mg/kg (6) e safinamide 1 mg/kg (7). Lo stesso andamento si è verificato per gli EA della sfera psichiatrica: 4 nel gruppo placebo, 2 nel gruppo safinamide alla dose 0.5 mg/kg e nessuno alla dose più alta di safinamide. Un solo caso di allucinazioni è stato registrato nel gruppo in trattamento con safinamide 0.5 mg/kg. Nel gruppo placebo (n=56) i pazienti responder sono stati il 21.4%, in confronto al 30.9% di quelli del gruppo safinamide 0.5 mg/kg (n=56) e al 37.5% del gruppo safinamide 1 mg/kg (n=56). L'analisi statistica, eseguita con il metodo della regressione logistica, ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra la percentuale di pazienti responder in trattamento con safinamide 1.0 mg/kg e il gruppo placebo (p=0.016). La risposta massima e' stata ottenuta in pazienti che hanno ricevuto un farmaco dopamino agonista a dose fissa, con un miglioramento medio alla scala UPDRS III uguale al 30.5% rispetto al 6.4% evidenziato nel gruppo placebo. Nei pazienti de novo safinamide ha mostrato un miglioramento delle funzionalità motorie senza raggiungere significatività statistica.

STUDIO ELETTROFISIOLOGICO DELLE FASI ORALE E FARINGEA DELLA DEGLUTIZIONE NELLA MALATTIA DI PARKINSON E NELL'ATROFIA MULTISISTEMICA

C. Pacchetti, F. Mancini, A. Moglia, E. Martignoni^o, G. Nappi[§], E. Alfonsi^{*}
*U.O. Parkinson e Disordini del Movimento e *Laboratorio dei Riflessi Troncoencefalici e Spinali Istituto Neurologico C. Mondino - Università di Pavia*
^oUniversità del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara
[§]Università di Roma "La Sapienza", Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia

OBIETTIVI DEL LAVORO:

- Valutare le fasi orale e faringea delle deglutizione nel morbo di Parkinson (PD) e nell'Atrofia multisistemica (MSA)
- Migliorare la comprensione dei meccanismi fisiopatologici che determinano le alterazioni delle fasi orale e faringea della deglutizione in tali patologie

METODO:

Sono stati esaminati 12 pazienti con PD ed 8 pazienti con MSA. Ventuno soggetti normali omogenei per sesso ed età ai pazienti costituivano il gruppo di controllo. In ciascun caso veniva valutata la deglutizione di liquidi secondo la metodica di Ertekin et al. (1985): registrazione emg dai muscoli sopraioidei (fase orale della deglutizione), registrazione mediante trasduttore meccanico applicato alla membrana cricotiroidea (fase faringea della deglutizione), registrazione emg dal muscolo cricofaringeo dell'attività inibitoria riflessa dello sfintere esofageo superiore (fase ipofaringea della deglutizione).

RISULTATI:

Nei pazienti con PD sono state osservate quattro differenti alterazioni: in molti casi

- 1) frequente prolungamento abnorme della fase orale della deglutizione, in molti casi
- 2) frequente dissinergia fra fase orale e fase faringea della deglutizione, in un discreto numero di casi
- 3) aumento della fase faringea della deglutizione, in pochi casi
- 4) riduzione significativa dell'attività inibitoria riflessa dello sfintere esofageo superiore.

Nei pazienti con MSA è stata osservata molto frequentemente una scomparsa dell'attività inibitoria riflessa dello sfintere esofageo superiore e, meno frequentemente sia 2) un aumento della durata della fase orale, sia 3) un aumento della durata della fase faringea della deglutizione.

CONCLUSIONI:

I quadri osservati sono compatibili sia con un disturbo della programmazione volontaria della deglutizione sia con alterazioni dei meccanismi riflessi della deglutizione. Sembrerebbe che la prima alterazione sia più frequente nei pazienti con PD e la seconda predomina nei pazienti con MSA. Tali aspetti potrebbero essere un relazione sia a differenti meccanismi fisiopatologici fra le due patologie sia semplicemente a differenti gravità del quadro disfagico fra le due patologie. Il metodo applicato consente con facilità di individuare le alterazioni delle fasi orale e faringea della deglutizione con sicure ripercussioni sulla scelta del trattamento da applicare in caso di disfagia.

SONNOLEZZA DIURNA, REM-BEHAVIOUR, ALLUCINAZIONI NELLA MALATTIA DI PARKINSON: PREVALENZA E CORRELAZIONI

C. Pacchetti*, R. Manni,• R. Zangaglia*, F. Mancini*, S. Cristina*,
C. Tassorelli*, M. Glorioso*, E. Martignoni**, G. Nappi*°

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

• *U.O. Medicina del Sonno, Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia.*

** *Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara.*

° *Università di Roma "La Sapienza".*

In letteratura il 60 % dei soggetti con Malattia di Parkinson (MP) riferisce un disturbo del sonno; alcuni Autori indicano alcuni disturbi del sonno REM-relati come anticipatori di patologie neuro-degenerative quali il Parkinson e l'Alzheimer. Inoltre è stata osservata una relazione temporale tra comparsa di sogni vividi, disorganizzazione del sonno e allucinazioni, ipotizzando che i circuiti ponto-geniculo-occipitali, che si attivano nel sonno REM, potrebbero avere un ruolo nella fisiopatogenesi delle dispercezioni visive. Inoltre la comparsa di allucinazioni è riportata coincidere con l'esordio di severi disturbi cognitivi. Per indagare i disturbi del sonno, psichiatrici e cognitivi, ed un'eventuale correlazione tra di essi è stato predisposto un "Questionario sui disturbi del sonno e mentali nella malattia di Parkinson" (QDSMMP).

Il questionario è stato validato su un campione di 120 soggetti con MP afferenti agli ambulatori di questo Istituto e nella sua versione definitiva è composto da 120 domande a risposta multipla; al questionario sono state accluse la Happiness Measure (per la valutazione del tono dell'umore) e la Epworth Sleepiness Scale (ESS) (per la quantificazione della sonnolenza diurna soggettiva). Sono stati raccolti 350 questionari. Il QDSMMP è stato distribuito a tutti i pazienti afferenti all'ambulatorio con durata di malattia superiore a 5 anni per ridurre l'inclusione di pazienti con altre forme di parkinsonismo. È stata effettuata un'analisi "ad interim" di un primo gruppo di 110 soggetti (65 uomini e 45 donne), con età media di 66.6 ± 8.49 , suddivisi in tre gruppi in base alla assenza/presenza di disturbi del sonno REM o allucinazioni:

- I gruppo: 31 soggetti con MP senza disturbi del sonno REM né allucinazioni, presentavano durata media di malattia di 9.48 ± 4.47 anni, punteggio medio UPDRS in OFF di 31.77 ± 14.36 e un punteggio alla ESS >10 (valore normale <10) nel 19 % dei casi.
- II gruppo: 35 soggetti con MP e disturbi del sonno REM-relati, con durata media di malattia di 9.45 ± 4.37 anni, punteggio medio UPDRS in fase OFF di 38.29 ± 14.83 e punteggio alla ESS >10 nel 28 % dei casi.
- III gruppo: 44 soggetti con MP e presenza di allucinazioni negli ultimi sei mesi, con durata media di malattia di 10.9 ± 5.22 anni, valori medi UPDRS in fase off di 42.02 ± 18.21 e un punteggio alla ESS >10 nel 49% dei casi.

Da una prima analisi emerge una correlazione tra sonnolenza diurna e presenza di fenomeni allucinatori; la gravità di malattia mostra un trend in salita nei tre gruppi mentre la durata di malattia non varia significativamente nei tre gruppi.

STIMOLAZIONE DELLA SECREZIONE DEL GH CON ARGININA E CLONIDINA NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DI ATROFIA MULTISISTEMICA, MALATTIA DI PARKINSON E ATASSIA CEREBELLARE IDIOPATICA AD ESORDIO TARDIVO

M. T. Pellecchia, E. Salvatore, R. Pivonello, G. De Michele, A. M. Colao, A. Filla, P. Barone

Dipartimento di Scienze Neurologiche-Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Medica, Università Federico II, Napoli

Introduzione: L'atrofia multisistemica (MSA) è una malattia neurodegenerativa sporadica caratterizzata da parkinsonismo, disfunzione autonoma, cerebellare e piramidale in diverse combinazioni. La differenziazione clinica tra MSA e malattia di Parkinson idiopatica (MP) non è semplice, soprattutto nelle fasi iniziali di malattia. Il test di stimolazione del GH con clonidina è stato proposto per differenziare queste due patologie. L'MSA si può presentare con disfunzione cerebellare nel 20% dei casi e questo sottogruppo deve essere distinto dall'atassia cerebellare ad esordio tardivo (ILOCA), un gruppo di atassie degenerative che hanno una prognosi molto migliore dell'MSA. Per differenziare queste due patologie, abbiamo studiato la risposta del GH alla clonidina e all'arginina in pazienti affetti da MSA, ILOCA, MP e in controlli sani. Sia la clonidina per via noradrenergica che l'arginina per via colinergica agiscono sull'ipotalamo. **Metodi:** Abbiamo studiato la clonidina (2 mcg/kg per os) e l'arginina cloridrato (30 g i.v.) sulla secrezione del GH in 8 pazienti affetti da MSA, 8 affetti da MP, 8 affetti da ILOCA e 16 controlli in assenza di altri farmaci da almeno 1 mese. L'analisi statistica è stata effettuata sul valore medio del picco di GH per ciascun gruppo, confrontato con l'analisi della varianza e la sensibilità e la specificità dei test con l'analisi ROC.

Risultati: Dopo la somministrazione di clonidina, si è osservato un aumento della secrezione del GH in tutti i controlli, in tutti gli ILOCA e in 5/8 MP. Tutti i pazienti con MSA e 3/8 dei pazienti con MP non rispondevano alla clonidina. Dopo la somministrazione di arginina, si è osservata una normale risposta in tutti i soggetti dei gruppi di controllo, MP e ILOCA. Nessuno dei pazienti con MSA rispondeva all'arginina. La sensibilità e la specificità del test alla clonidina sono risultate entrambe del 78% nella diagnosi differenziale tra MSA e MP, e del 100% e 75%, rispettivamente, nella diagnosi differenziale tra MSA ed ILOCA. La sensibilità e la specificità del test all'arginina sono risultate entrambe del 100% sia nella diagnosi differenziale tra MSA e MP che nella diagnosi differenziale tra MSA ed ILOCA.

Conclusioni: Il test alla clonidina ha rivelato una bassa specificità sia nella diagnosi differenziale tra MSA e MP che in quella tra MSA ed ILOCA. Invece, il test all'arginina ha mostrato la massima sensibilità e specificità nella diagnosi differenziale sia tra MSA e MP che tra MSA e ILOCA. È probabile che la mancata risposta del GH all'arginina nell'MSA sia legata ad un'alterazione delle vie colinergiche che modulano il rilascio di GH. Ci sono evidenze sia anatomopatologiche che cliniche di una perdita o disfunzione delle fibre del sistema colinergico intraintraipotalamico nell'MSA. Tali fibre sarebbero risparmiate sia nella MP che nell'ILOCA. Il test all'arginina può essere proposto come strumento utile nella diagnosi differenziale dei singoli pazienti con MSA, MP ed ILOCA.

**STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA
DEL NUCLEO SUBTALAMICO NELLA MALATTIA DI PARKINSON:
DATI PRELIMINARI SUL FOLLOW-UP NEUROPSICOLOGICO
A DUE ANNI**

P. Perozzo, L. Castelli, F. Cossa, M. Dovolich, M. L. Genesis, A. Tavella, E. Torre,
A. Cinquepalmi, S. Ricci, M. Pesare, L. Lopiano
Dipartimento di Neuroscienze, I Clinica Universitaria di Neurologia, Torino

La letteratura sull'intervento chirurgico di stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleo subtalamico (STN) riporta un significativo miglioramento dei sintomi cardinali della malattia (rigidità, tremore, bradicinesia) e una sostanziale stabilità del quadro cognitivo. La maggior parte degli studi in ambito neuropsicologico fa riferimento ad un follow-up non superiore ad un anno dall'intervento di DBS, evidenziando una riduzione significativa della fluenza fonemica e un miglioramento altrettanto significativo del tono dell'umore.

Il presente lavoro intende offrire un contributo sull'evoluzione del quadro cognitivo-comportamentale di pazienti parkinsoniani sottoposti alla DBS del STN valutati a due anni di distanza dall'intervento. Pertanto, 15 soggetti sono stati esaminati nel periodo pre-operatorio in presenza di terapia farmacologica (fase-on) e nel periodo post-operatorio ad uno e a due anni dall'intervento con sistema di stimolazione acceso e terapia farmacologica assunta in cronico. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una batteria di test neuropsicologici standardizzati indaganti il ragionamento logico, l'attenzione, l'apprendimento, le abilità visuo-spaziali e le funzioni esecutive frontali. Inoltre, sono stati utilizzati test psicologici per la valutazione della depressione e dell'ansia sia di stato che di tratto. I risultati preliminari confermano la relativa stabilità del quadro cognitivo con un lieve peggioramento delle funzioni esecutive frontali e un moderato innalzamento del tono dell'umore oscillante nell'arco dei due anni. In conclusione, i nostri dati sembrano confermare quanto riportato in letteratura, suggerendo un decorso clinico favorevole della DBS del STN anche da un punto di vista neuropsicologico.

LA PREVALENZA DEI DISTURBI URINARI NELLA MALATTIA DI PARKINSON: STUDIO DI POPOLAZIONE

*F Pesce, *E Rubilotta, +E Fincati, °M Tinazzi, §M T urazzini, +C Deluca,
*W Artibani, ^Gruppo di studio sui disturbi urinari nel Parkinson
* *Dipartimento Urologia Policlinico di Verona, +Clinica Neurologia Policlinico
di Verona,*
° *UOA Neurologia Azienda Ospedaliera di Verona,*
§ *Divisione di Neurologia Ospedale di Legnago,*
^ *Unione Parkinsonini di Verona e Parma, Associazione Parkinson di Trento,
Associazione Italiana Parkinson di Treviso e Mestre, Associazione Parkinson
di Vicenza*

Metodi: studio di popolazione mediante questionario finalizzato ad ottenere informazioni sulla presenza di disturbi urinari (DU) della fase di riempimento, di svuotamento, post-minzionali e sulla necessità di presidi e/o farmaci specifici (in particolare: frequenza minzionale diurna e notturna, urgenza, incontinenza da urgenza e da sforzo, esitazione, difficoltà a iniziare la minzione, debolezza del mitto, svuotamento incompleto) inviato per posta o fornito direttamente ai membri delle associazioni di soggetti affetti da malattia di Parkinson (MP) del nord-Italia; durata dello studio: mesi 4 (15 marzo-15 luglio 2003); stadio di malattia valutato secondo Hoehn e Yahr (0-2,5 moderata, 3-5 severa); correlazione fra durata e severità della MP e presenza, durata e severità dei DU; valutazione della significatività statistica mediante test del chi quadro ($p < 0.05$).

Risultati ad interim : in data 15.4.2003, ai circa 3000 questionari inviati avevano risposto 346 soggetti (11.5%); 7 soggetti sono stati esclusi per incompletezza dei dati o MP dubbia; dei 339 con diagnosi di MP probabile, 208 erano maschi e 131 femmine; l'età media era di 70 anni ($DS \pm 8.9$, mediana 70); la severità media della MP, 2.3 HY (range 1-5).

Lo studio evidenzia una prevalenza dei DU nei soggetti con MP molto più alta di quanto riportato in letteratura: il 92.6 % (314/339) presenta almeno uno dei disturbi di riempimento vescicale, mentre il 72.2% (244/339) presenta disturbi dello svuotamento e post-minzionali. Sintomi di vescica iperattiva sono riferiti dal 70 % dei soggetti e incontinenza da urgenza minzionale dal 57 %.

I DU sono presenti dopo l'esordio della MP nella maggioranza dei soggetti (86%), esordiscono contemporaneamente alla MP nel 7.5%, lo precedono nel 6.1%.

Come atteso, una correlazione significativa diretta è stata trovata fra severità di MP e presenza di DU, in particolare di urgenza minzionale ($p=0.004$), incontinenza da urgenza minzionale ($p=0.006$), esitazione ($p=0.001$), difficoltà ad iniziare la minzione ($p=0.000$), incompleto svuotamento ($p=0.002$) e uso di presidi per l'incontinenza ($p=0.000$).

A causa dei DU, l'82% (279/339) dei soggetti ha consultato uno o più medici: un urologo nel 40.5% dei casi, un neurologo nel 32.6%, un ginecologo nel 37.2%. Solo il 23.72% (79/333) dei soggetti si dichiara in trattamento farmacologico specifico per i DU, di cui 40 con alfa-bloccanti, 25 con anticolinergici.

La tolleranza dei disturbi è riferita buona nel 22% dei casi, moderatamente ridotta nel 44%, severamente ridotta nel 40%; il sintomo meno tollerato è risultato essere l'incontinenza da urgenza minzionale (nel 69%), seguito dall'urgenza (57.3%) e dall'incontinenza da sforzo (57.2%).

MARKERS PERIFERICI DI DANNO OSSIDATIVO NELLA MALATTIA DI HUNTINGTON

L. Petrozzi, C. Lucetti, G. Siciliano, R. Ceravolo, G. Gambaccini, A. Rocchi,

*V. Lubrano, L. Lucetti, C. Rossi, C. Logi, L. Murri, U. Bonuccelli

Dipartimento di Neuroscienze – Sezione Neurologia, Università di Pisa

**Istituto di Fisiologia Clinica, CNR Pisa.*

Lo stress ossidativo, che si verifica a seguito di uno squilibrio fra una eccessiva produzione di radicali liberi e una riduzione dei meccanismi antiossidanti cellulari, potrebbe giocare un ruolo chiave nella patogenesi della malattia di Huntington (MH). Evidenze di stress ossidativo sono state riscontrate in specifiche aree cerebrali di pazienti con MH.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la presenza di stress e danno ossidativo nel sangue periferico di pazienti con MH mediante determinazioni delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), della capacità antiossidante totale e di un marker di perossidazione lipidica. Sono stati prelevati campioni di sangue a 10 pazienti con MH geneticamente determinata e a 10 controlli sani, omogenei per sesso ed età. Sono state effettuate determinazioni dei ROS e della capacità antiossidante totale nel siero dei pazienti e dei controlli; sono stati, inoltre, dosati i livelli plasmatici di 8-isoprostano (8-isoPGF_{2a}), un indice di perossidazione lipidica. Nei pazienti con MH rispetto ai controlli, è stato osservato un incremento significativo dei ROS ($p < 0.05$) e della capacità antiossidante totale ($p < 0.01$). Nei controlli è stata riscontrata una correlazione inversa tra i livelli sierici dei ROS e quelli della capacità antiossidante ($p < 0.05$; $R = -0.53$); nessuna correlazione è stata osservata nel gruppo dei pazienti. Non sono state rilevate differenze significative dei livelli di 8-isoPGF_{2a} fra pazienti e controlli. È emersa, tuttavia, una relazione diretta fra i livelli di ROS e quelli di 8-isoPGF_{2a} nei pazienti ($p < 0.05$; $R = 0.52$). Questi risultati suggeriscono che i pazienti con MH presentano, a livello periferico, una condizione di aumentato stress ossidativo, che potrebbe indurre una up-regulation dei meccanismi di difesa antiossidante. La presenza di markers periferici di danno ossidativo nella MH potrebbe fornire un utile strumento per testare eventuali terapie antiossidanti.

FARMACOGENETICA DELLA RISPOSTA MOTORIA ALLA LEVODOPA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

P. Pugliese, G. Arabia, G. Annesi, G. Nicoletti, P. Serra, D. Civitelli,
E. De Marco, A. Quattrone, M. Zappia
Clinica Neurologica, Università "Magna Graecia", Catanzaro.
Istituto di Scienze Neurologiche, C.N.R, Piano Lago, Cosenza.

E' noto che la risposta motoria alla levodopa nella malattia di Parkinson (MP) dipende da variabili farmacodinamiche associate alla progressione della malattia, quali la capacità presinaptica di immagazzinamento della dopamina e la densità-recettoriale postsinaptica. Tuttavia, è possibile che fattori genetici possano modulare la suscettibilità individuale di risposta al farmaco, indipendentemente dalle condizioni farmacodinamiche. Scopo di questo studio è stato quello di esaminare l'associazione di alcune varianti polimorfiche di geni coinvolti nella risposta recettoriale dopaminergica e nel metabolismo della levodopa con la l'ampiezza della risposta motoria al farmaco.

Sono stati esaminati 95 pazienti (età media 61 ± 9.2 anni) affetti da MP. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un test acuto con levodopa/carbidopa (250/25 mg per os) eseguito in condizioni basali (dopo un prolungato washout dalla terapia con farmaci dopaminergici). Le condizioni cliniche sono state valutate con la sezione motoria della UPDRS e con registrazioni del tempo di movimento (TM) mediante "Movement Time Analyzer". Le valutazioni sono state eseguite prima e dopo 30, 60, 90, 120, 180 e 240 minuti dalla somministrazione del farmaco. L'ampiezza della risposta motoria è stata calcolata come variazione percentuale del TM al tempo di massima efficacia del farmaco rispetto alle condizioni basali. In base all'ampiezza della risposta motoria, i pazienti sono stati classificati come: risposta scarsa (RS) se l'ampiezza era $<30\%$ e risposta buona (RB) se l'ampiezza era uguale $>30\%$.

L'analisi genotipica è stata condotta su tre polimorfismi (CA-STR, TaqIA e TaqIB) del gene per il recettore dopaminergico D2 (DRD2) e su un polimorfismo (A/G) del gene COMT.

Al test acuto con levodopa, 51 pazienti (53.7%) presentavano una RS e 44 pazienti (46.3%) avevano una RB. L'analisi genotipica evidenziava che i pazienti RB, rispetto ai pazienti RS, presentavano più frequentemente il genotipo 13,14- del polimorfismo CA-STR (72.2% vs. 61%) e il genotipo A1- del polimorfismo TaqIB (72.2% vs. 58.2%). La distribuzione genotipica dei polimorfismi TaqIB e COMT era invece simile tra i due gruppi.

Questi dati suggeriscono che fattori genetici dipendenti dallo stato polimorfico del gene DRD2 possono influenzare la suscettibilità individuale nella risposta motoria alla levodopa.

LA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE AVANZATA: FOLLOW-UP CLINICO DI 41 PAZIENTI

S. Ramat (a), F. Ammannati (b), P. Marini (a), M. Paganini (a), A. Ginestroni (a), P. Mennonna (b), S. Sorbi (a)

(a) *Dipartimento Scienze Neurologiche e Psichiatriche- Università di Firenze*

(b) *U. O. Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Careggi*

Presso l'Azienda Ospedaliera Careggi di Firenze (Unità Operativa di Neurochirurgia) e il Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche dell'Università degli Studi di Firenze dal 1996 ad oggi sono stati eseguiti 81 impianti di stimolatori cerebrali profondi (DBS: Deep Brain Stimulation) in pazienti affetti da Malattia di Parkinson in fase avanzata.

Metodi: la casistica comprende 35 impianti bilaterali sul nucleo subtalamico (STN); 5 impianti bilaterali sul globus pallidus interno (Gpi); 1 impianto monolaterale sul VIM per una forma di Malattia di Parkinson essenzialmente tremorigena. La valutazione preoperatoria include la somministrazione delle scale cliniche, in particolare la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), la Hoehn e Yahr, la scala di Schwab e England (attività della vita quotidiana); le scale sulla qualità di vita (PDQ 39, SF 36); la valutazione fisiologica; il monitoraggio delle funzioni neuropsicologiche e degli aspetti psichiatrici; l'esecuzione delle indagini neuroradiologiche necessarie.

La localizzazione della struttura bersaglio avviene tramite TC con casco stereotassico di Leksell modello G e fusione delle immagini TC/RM (neuronavigatore Vector Vision Brain Lab).

In sala operatoria è costante la presenza del neurologo per la valutazione degli effetti clinici della stimolazione e la ricerca degli effetti collaterali e del neurofisiopatologo per la semimicroregistrazione e la stimolazione intraoperatoria.

La popolazione di pazienti affetti da Malattia di Parkinson idiopatica sottoposti all'intervento di DBS comprende 20 maschi e 21 femmine con una età media di 58 ± 15 anni e una durata di malattia di 13 ± 8 anni.

Risultati: i dati relativi al follow-up clinico dei pazienti (media dei singoli dati) sono i seguenti:

UPDRS parte III (esame motorio) pre-DBS: 63/108,

UPDRS parte III (esame motorio) post-DBS: 22/108; miglioramento del 65,08%;

Scala Schwab e England pre-DBS: 30%,

Scala Schwab e England post-DBS: 73%; miglioramento del 143%;

Scala Hoehn e Yahr pre-DBS: 4,

Scala Hoehn e Yahr post-DBS: 2,3; riduzione del 42,5%;

Terapia giornaliera con L-dopa pre-DBS: 1161 mg,

Terapia giornaliera con L-dopa post-DBS: 722 mg; riduzione del 37,81%.

LE AREE CEREBRALI RESPONSABILI DEL MIGLIORAMENTO MOTORIO NEL TRATTAMENTO A “LUNGO TERMINE” CON STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL SUBTALAMO IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON AVANZATA

S. Ramat (c), S. Sestini (a) (b), F. Ammannati (d), P. Mennonna (d), L. Mosconi (a), M.T.R. De Cristofaro (a), P. Marini (c), S. Sorbi (c), A. Pupi (a)
a. U.O. Medicina Nucleare – Università degli Studi di Firenze
b. U.O. Medicina Nucleare – Ospedale Misericordia e Dolce di Prato
c. Dip. Scienze Neurologiche e Psichiatriche -Università di Firenze
d. U.O. Neurochirurgia – Azienda Ospedaliera Careggi – Firenze

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) del subtalamo migliora la performance motoria nella Malattia di Parkinson (MP) avanzata. Negli studi di follow-up clinico il massimo miglioramento si ha nei primi mesi con stabilità di anni dall'intervento. **Scopo dello studio:** individuare le aree cerebrali responsabili del miglioramento motorio nel trattamento a “lungo termine” con DBS.

Metodo: 9 pazienti con MP (4 donne, 5 uomini; età media 64 ± 8 aa, durata media di malattia, 15 ± 5 aa) trattati con DBS del subtalamo bilaterale sono stati valutati con UPDRSIII, S&E, H&Y e con SPECT cerebrale di flusso ad alta risoluzione (5-5.5 mm) nelle seguenti condizioni: (a) prima dell'intervento (T0), in assenza di terapia farmacologica; (b) a distanza di 5 ± 2 mesi (T1) e (c) 42 ± 7 mesi (T2) in assenza di terapia farmacologica e con stimolazione efficace. I dati clinici e di flusso nella condizione T2 sono stati confrontati al T1 e T0 con analisi statistica AnOVA e test post-hoc. Le aree corticali il cui flusso migliorava al migliorare della funzione motoria sono state analizzate mediante SPM99.

Risultati: il miglioramento della UPDRS era massimo (86%) a 5 mesi (T0, 69 ± 11 vs T1, 37 ± 12 , $p = 0.0001$) e relativamente minore (76%) tra 5 mesi e 4 anni (76%) (T1 vs T2 21 ± 12 , $p = 0.02$). Analogamente, le attività della vita quotidiana (S&E) miglioravano del 130% nei primi mesi (T0, 24.5 ± 12 vs T1 58 ± 12 , $p = 0.0001$) e del 45% tra 5 mesi e 4 anni (T1 vs T2, 84 ± 14 , $p = 0.001$). Il miglioramento della scala H&Y era del 38% a 6 mesi (T0 3.6 ± 7 vs T1, 2.6 ± 0.3 $p = 0.007$) e del 18% tra 6 mesi e 4 anni (T1 vs T2, 2.2 ± 0.5 , ns). L' L-DOPA è stata ridotta significativamente tra il pre-DBS e il post intervento a 4 anni (T0, 1634 ± 1056 vs T2 756 ± 404 , $p = 0.03$). Una correlazione significativa era presente tra il miglioramento della performance motoria e le scale S&E ($r = -0.823$, $p = 0.0001$), H&Y ($r = 0.815$, $p = 0.001$) e la riduzione della assunzione giornaliera di L-DOPA. ($r = 0.439$, $p = 0.02$). L'analisi dei dati di flusso ha dimostrato il miglioramento motorio correlato significativamente con gli incrementi di flusso nella area motoria pre-supplementare (pre-SMA) ($r = -0.899$, $p = 0.0001$). In accordo con i dati clinici, il flusso in tale area incrementava dalla condizione pre-DBS a quella post-intervento a 5 mesi del 17% (T0, 0.179 ± 0.004 vs T1, 0.21 ± 0.004 $p = 0.02$) e da questa condizione a quella post-intervento a 4 anni del 26% (T1, vs T2, 0.265 ± 0.009 , $p = 0.0001$).

Conclusioni: il trattamento con DSB del subtalamo migliora la performance motoria soprattutto nei primi mesi e stabilmente a distanza di circa 4 anni dopo l'impianto. L'area corticale responsabile del miglioramento motorio è la pre-SMA, in accordo con il ruolo strategico di questa area nella MP.

INCIDENZA DI PARKINSONISMO NEGLI OSPITI DI UNARESIDENZA SANITARIA ASSISTENZIALE

G. Riboldazzi*, D. Calandrella*, G. Nicora§, M. Mastropaolo*, A. Citterio°,
E. Martignoni*^, G. Nappi°#

* *Centro Parkinson e Disordini del Movimento, Ospedale di Circolo
e Fondazione Macchi Varese, Università dell'Insubria, Busto Arsizio*

§ *Istituto Geriatrico Fratelli Molina, Varese*

° *Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia*

^ *Università A. Avogadro, Novara* # *Università di Roma "La Sapienza"*,

La gestione assistenziale dei pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato è notoriamente assai complessa per la presenza di problemi motori e spesso non è attuabile nell'ambito del nucleo familiare, con la conseguente istituzionalizzazione del paziente.

Obiettivi. Lo scopo di questo studio è stato la valutazione della frequenza di persone con parkinsonismo tra gli ospiti di una Residenza Sanitaria Assistenziale (RSA) e l'osservazione delle relative caratteristiche cliniche.

Metodi. A 340 dei 400 ospiti presenti in una RSA di Varese nel periodo giugno 2001-giugno 2002 è stata proposta una intervista semi strutturata, mirata ad indagare i sintomi motori e la loro insorgenza, la presenza di disordini del pensiero, sintomi depressivi e difficoltà di linguaggio. Gli ospiti sono stati inoltre sottoposti ad esame obiettivo e neurologico ed alle scale di Hoehn e Yahr e Schwab ed England per la stadiazione clinica del parkinsonismo e la valutazione della disabilità. Risultati. Dei 340 ospiti valutati, la cui età era compresa tra 29 e 107 anni, 62 persone, 30 femmine e 32 maschi, di età compresa tra 64 e 98 anni, presentavano segni di parkinsonismo all'esame obiettivo. Di questi 62 pazienti, costituenti il 18,2% della casistica, 48 pazienti (79%) lamentavano anche disordini del pensiero, 40 (66,1%) sintomi depressivi, 44 (71%) difficoltà di linguaggio, 29 (46,8%) decadimento cognitivo e 14 (22,6%) segni di interessamento piramidale e/o del sistema nervoso periferico. La disabilità si attestava, per oltre il 60% dei pazienti, tra il 10% e il 20% della Scala di Schwab ed England; 28 pazienti (45,2%) erano collocabili allo stadio 5 della scala di Hoehn e Yahr.

Dei 62 pazienti che presentavano segni di parkinsonismo 28 (45,2%) assumevano levodopa, 15 (24,2%) anticolinergici, uno (1,6%) dopaminoagonisti e uno (1,6%) amantadina.

37 pazienti (59,7%) erano trattati con farmaci con effetto parkinsonizzante, principalmente neurolettici tipici.

34 pazienti su 340 (10%) presentavano diagnosi di malattia di Parkinson all'ingresso mentre per 28 pazienti su 340 (8,2%) la diagnosi di parkinsonismo era stata formulata durante il ricovero.

Conclusioni. Nel nostro studio è stata trovata una percentuale di casi di parkinsonismo del 18,2%, ma in oltre la metà dei casi la difficoltà di gestire a domicilio le problematiche delle fasi avanzate della malattia di Parkinson avevano giustificato l'ingresso in una struttura assistenziale.

Questi dati ribadiscono la opportunità di ottimizzare la gestione terapeutica della malattia nelle sue varie fasi e di delineare percorsi assistenziali specifici anche per le residenze assistenziali.

Progetto finanziato dal PF 2000 "Network regionale di assistenza specialistica per la malattia di Parkinson"

NESSUNA EVIDENZA DI DANNO TISSUTALE CEREBRALE DOPO NEUROSTIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA A LUNGO TERMINE PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON

L.M.A. Romito¹, M.F. Contarino¹, E. Moro¹, S.E. Daniel³, M. Scerrati², A. Albanese^{1,4}

1 Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

2 Istituto di Neurochirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

3 Parkinson's Disease Society Brain Research Centre, London

4 Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Obiettivi: nonostante ad oggi molti pazienti con malattia di Parkinson siano stati sottoposti a neurostimolazione cerebrale profonda, esistono pochi dati riguardanti gli effetti neuropatologici sui tessuti cerebrali, derivanti dall'esposizione cronica alla stimolazione ad alta frequenza.

Metodi: il target chirurgico (Vim per un paziente e STN per l'altro) è stato determinato mediante ventricolografia. Sono stati impiantati, con tecnica stereotassica, elettrodi quadripolari (Medtronic modello 3387 per l'impianto nel Vim; modello 3389 per l'impianto nel STN). Per la conferma del target chirurgico è stata effettuata la macrostimolazione (senza microregistrazioni). Il periodo complessivo di stimolazione è stato di circa 24 mesi per il paziente con impianto subtalamico (stimolazione attiva 24 ore al giorno) e circa 27 mesi per il paziente con impianto talamico (stimolazione attiva solo nelle ore diurne). Entrambi i pazienti sono deceduti per cause non correlate alla procedura chirurgica o alla neurostimolazione e, specificamente, una complicanza settica postchirurgica (frattura del femore) per un paziente ed una neoplasia intestinale metastatizzata per l'altro. Entrambi i cervelli sono rimasti immersi in formalina 10% per circa 2 settimane. Sono stati prelevati campioni di tessuto dalle regioni contenenti la traccia dell'elettrodo, la punta dell'elettrodo, e l'area coinvolta nella stimolazione; i campioni sono stati fissati in paraffina. Sezioni di cervello, cervelletto e tronco encefalico sono state analizzate mediante colorazioni istologiche usuali e tecniche immunocitochimiche per GFAP, ubiquitina e sinucleina.

Risultati: lo studio neuropatologico di entrambi i cervelli ha permesso di confermare la diagnosi di malattia di Parkinson idiopatica. Lungo la traccia degli elettrodi e nel sito di stimolazione intorno alla punta degli elettrodi sono state individuate alterazioni tissutali minime associate alla procedura chirurgica e, specificamente, lieve perdita cellulare, gliosi fibrillare con perdita di mielina e interruzione assonale.

Discussione e conclusioni: i nostri dati indicano che, dopo l'impianto di elettrodi per neurostimolazione cerebrale profonda, possono essere riscontrate modeste alterazioni del tessuto cerebrale circostante gli elettrodi, da ricondurre alla procedura chirurgica. Tali alterazioni mostrano un pattern reattivo non cicatriziale. Non sono state evidenziate lesioni tissutali riconducibili alla stimolazione.

Questi dati suggeriscono inoltre che l'efficacia clinica conseguente all'intervento di impianto di neurostimolatori non è da imputare ad un effetto nucleotomico. Ulteriori studi saranno necessari per definire ulteriormente gli effetti neuropatologici della neurostimolazione cronica sui tessuti cerebrali.

**ANOMALIE DELL'INTEGRAZIONE SENSITIVO-MOTORIA
NELLA MALATTIA DI PARKINSON.
CORRELAZIONE CLINICO-NEUROFISIOLOGICA**

S. Tamburin^{1,2,3}, A. Fiaschi¹, D. Idone³, S. Marani¹, P. Manganotti¹, G. Zanette^{2,3}
*Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione,
Sezioni di 1 Riabilitazione Neurologica e di 2 Neurologia Clinica,
Università di Verona; 3 Ospedale 'Pederzoli', Peschiera del Garda, Verona.*

Obiettivi: L'ipereccitabilità del sistema motorio è stata dimostrata nella Malattia di Parkinson (MP) tramite la Stimolazione Magnetica Transcranica (SMT). Abbiamo valutato l'effetto della stimolazione cutanea afferente sull'eccitabilità motoria nella MP per documentare un possibile ruolo dell'integrazione sensitivo-motoria nella patogenesi dei sintomi parkinsoniani.

Metodi: E' stato valutato l'effetto della stimolazione elettrica del dito indice (D2) e del dito mignolo (D5) sui potenziali evocati motori (PEM) in risposta alla SMT nel muscolo abductor digiti minimi in 10 pazienti con MP unilaterale (u-MP) e 9 con PD bilaterale (b-MP). Gli stimoli digitali precedevano la SMT ad intervalli di interstimolo (ISI) di 10-100 msec. Le anomalie dell'integrazione sensitivo-motoria sono state correlate con la severità dei sintomi parkinsoniani.

Risultati: La stimolazione digitale ha causato una riduzione dei PEM nei soggetti di controllo (fino al 38% del PEM basale) e nei lati non affetti dei pazienti con u-MP (fino al 60% del PEM basale). Al contrario lo stesso stimolo digitale ha provocato un potenziamento del PEM nei lati affetti dei pazienti con u-MP (fino al 136% del PEM basale) e dei pazienti con b-MP (fino al 186% del PEM basale) agli ISI di 20-50 msec. La differenza tra pazienti e controlli è risultata significativa (ANOVA: D5, $P < 0.001$; D2, $P < 0.001$). L'ampiezza del PEM dopo stimolo digitale agli ISI di 20-50 msec (PEM₂₀₋₅₀) era significativamente correlata con l'UPDRS ($P < 0.05$), l'UPDRS III ($P < 0.02$), la scala di Hoehn-Yahr ($P < 0.02$) e con la bradicinesia degli arti ($P < 0.02$). Nessuna correlazione è stata documentata tra PEM₂₀₋₅₀ e la scala di Schwab-England, il tremore a riposo o la rigidità.

Conclusioni: La stimolazione afferente causa un anormale incremento delle risposte motorie nei pazienti affetti da MP. Questo effetto sembra costituire uno degli aspetti dell'ipereccitabilità motoria nella MP, probabilmente in relazione all'incapacità dei pazienti di sviluppare una corretta attivazione muscolare. L'ipereccitabilità sensitivo-motoria è risultata in correlazione ai punteggi clinici, suggerendo che l'anomala elaborazione degli input afferenti giochi un ruolo nella patogenesi dei sintomi parkinsoniani. Lo studio dell'integrazione sensitivo-motoria tramite SMT può rappresentare un'utile metodica neurofisiologica da affiancare all'esame clinico del paziente affetto da MP. Tale metodica potrebbe inoltre costituire un marker neurofisiologico per valutare in modo obiettivo l'entità dei sintomi parkinsoniani e monitorare l'efficacia della terapia.

LE REGISTRAZIONI ELETTROFISIOLOGICHE SEPARANO LA DEMENZA A CORPI DI LEWY (LBD) DALLA MALATTIA DI PARKINSON CON DEMENZA (PDD)

A Thomas, D. Iacono, AL Luciano, K Armellino, B Perfetti, M Onofri
Dept. di Oncologia e Neuroscienze, Università "G.D'Annunzio" Chieti-Pescara, Ospedale Civile di Pescara

Introduzione

Il 10-15% dei pazienti con demenza è affetto dalla malattia a Corpi di Lewy ed il 25-40% dei pazienti con la Malattia di Parkinson è presenta anche i segni di demenza (PDD). Le caratteristiche della malattia a Corpi di Lewy (LBD) includono fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive, e parkinsonismo, ma la diagnosi non può essere fatta se i sintomi parkinsoniani si sono sviluppati più di un anno prima dell'inizio della demenza. Una domanda chiave è se questa sia una distinzione ragionevole per le due entità cliniche e se sia possibile distinguerle attraverso l'uso di registrazioni elettrofisiologiche visto che i Corpi di Lewy corticali diffusi sono il substrato principale della demenza. In accordo con le nostre precedenti conclusioni sulle fluttuazioni cognitive e le alterazioni correlate dell' arousal elettrocorticale nella malattia di Alzheimer (AD) e nella LBD vogliamo stabilire se è possibile di distinguere i pazienti PDD dai pazienti LBD già in fase iniziale, con metodi elettrofisiologici.

Metodi: La popolazione in studio era formata da 30 pazienti affetti dalla Malattia di Parkinson idiopatica in accordo con i Brain Bank criteri e da demenza, in accordo con DSM IV e da 30 pazienti affetti dalla malattia a Corpi di Lewy in accordo con i consensus criteri. I due gruppi sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica, MMSE, Mattis Dementia Rating scale (CDR), Neuropsychiatric Inventory (NPI), e registrazioni neurofisiologiche, P300, QEEG, brain mapping, CSA.

Risultati :Non ci sono differenze significative nei due gruppi di pazienti per quanto riguarda i punteggi dell' MMSE e del CDR. I due gruppi differiscono significativamente per la durata della malattia (non la demenza) ($p<0.05$), i punteggi dell'UPDRS motoria ($p<0.001$), il dosaggio della L-Dopa ($p<0.01$). La valutazione dell'NPI rivela che sintomi allucinazioni, apatia, irritabilità ed il comportamento motorio aberrante sono predominanti nei pazienti con LBD, mentre i disturbi del sonno sono riportati come significativi nei pazienti con PDD. Le registrazioni elettrofisiologiche mostrano una variabilità della frequenza dominante all'EEG ad bassa ampiezza nel gruppo con LBD ed PDD di tipo LBD ed una frequenza dominante stabile predominante nelle frequenze basse nei pazienti con PDD di tipo AD.

Conclusioni : La presenza della variabilità della frequenza dominante all'EEG può differenziare i pazienti con PDD di tipo AD da quelli con PDD di tipo LBD ed LBD puri. Questa separazione potrebbe essere utile per nuove indicazioni terapeutiche, come gli inibitori delle actilcolinesterasi, già utilizzati nella AD, ma forse più efficaci nei pazienti che presentano fluttuazioni cognitive, come abbiamo dimostrati nei lavori precedenti, in questo caso pazienti con PDD di tipo LBD ed con LBD puro.

NEUROIMAGING DEL TRASPORTATORE DELLA DOPAMINA CON SPECT-DaTSCAN NELLA MALATTIA DI PARKINSON

M Tinazzi¹, I Pasquin², M Zuffante², A Fiaschi³, G Tomelleri¹, G Moretto¹,
P G Giorgetti²

1 Unità Operativa di Neurologia OC Borgo Trento, Verona.

2 Unità Operativa di Medicina Nucleare OC Borgo Trento, Verona.

3 Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Sez di Neurologia, Verona

La diagnosi di Malattia di Parkinson (MP) si basa sulla valutazione di sintomi e segni tra cui tremore a riposo, bradicinesia e rigidità. Il tremore a riposo può essere patognomonico ma è presente nel 70% dei casi e talora non è chiaramente differenziabile da un tremore d'azione benigno senile e/o essenziale; inoltre la bradicinesia e la rigidità non sempre sono apprezzabili nelle fasi iniziali della malattia. Per tali ragioni si stima che la percentuale di errore diagnostico di MP all'esordio sia intorno al 20-25%. La recente disponibilità di un tracciante, lo Ioflupano, che si lega selettivamente al trasportatore della dopamina (DAT) nello striato permette di avere un marker biologico di degenerazione del sistema dopaminergico. L'uso della SPECT con questo tracciante (DaTSCAN) è attualmente considerato un test di fondamentale importanza per la diagnosi di MP. Abbiamo valutato la SPECT-DaTSCAN in 20 pazienti con diagnosi clinica di MP (7 pazienti con MP unilaterale) e 10 pazienti con diagnosi di Tremore Essenziale (TE). La captazione specifica del tracciante è stata misurata nello striato utilizzando regioni di interesse per la testa del nucleo Caudato, Putamen e Striato intero. Abbiamo calcolato gli indici di asimmetria per ciascuna regione. Nei pazienti con MP, i dati di captazione dello striato sono stati confrontati con la gravità clinica valutata mediante la scala di HOEHN-YAHR. In tutti i pazienti con TE la captazione striatale risultava sovrapponibile a quella dei soggetti normali. Invece, nei pazienti con MP la captazione striatale risultava significativamente ridotta senza sovrapposizione con i valori dei controlli sani e dei pazienti con TE. Nei 7 pazienti con MP unilaterale veniva osservato un indice di asimmetria di captazione che correlava in tutti i casi con l'emilatero affetto. Abbiamo inoltre osservato una correlazione significativa tra il grado di riduzione della captazione striatale e la severità clinica della MP. Questi dati indicano che la SPECT con Ioflupane permette di i) discriminare con una specificità elevata pazienti con MP e pazienti con TE o soggetti sani; ii) valutare con accuratezza la progressione della MP.

VALIDITA' ED UTILITA' DELLA SPECT CON DATSCAN NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEI PARKINSONISMI

L. Vacca², M. Valente¹, R. Massa¹, G. Fabbrini¹, L. Filippi¹, F. Scopinaro¹,
S. Ruggieri¹, F. Stocchi²

¹*Dipartimento di Scienze Neurologiche e Dipartimento di Radiologia,
Università di Roma "La Sapienza"*

²*Istituto Neurologico Neuromed, Pozzilli (Isernia)*

Introduzione: La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa progressiva caratterizzata, dal punto di vista neuropatologico, da una perdita delle cellule dopaminergiche della sostanza nera e conseguente riduzione del reuptake della dopamina (Trasportatori della Dopamina, DAT) espressi sui terminali striatali di questi neuroni. Alcune volte può verificarsi una difficoltà nell'effettuare diagnosi di malattia di Parkinson, soprattutto negli stadi precoci. DATSCANTM (123I Ioflupane) è un analogo radio-iodato della cocaina, con alta affinità per i trasportatori della dopamina. E' stato proposto che l'esame SPECT con uso di DATSCAN possa essere un rapido ed obiettivo mezzo per confermare la diagnosi di sindrome parkinsoniana nei pazienti clinicamente dubbi. Questo studio è stato condotto per stabilire validità ed utilità di tale metodica nella diagnosi differenziale delle sindromi parkinsoniane.

Metodi: nello studio sono stati inclusi 10 pazienti con segni molto precoci di parkinsonismo, caratterizzati soprattutto da tremore e bradicinesia. I pazienti sono stati selezionati in quanto, nonostante l'applicazione di riconosciuti criteri di diagnosi, presentavano ancora una incertezza nella diagnosi conclusiva. Tre neurologi, esperti di malattie del movimento, hanno valutato in maniera indipendente i pazienti, che sono anche stati videoregistrati. I neurologi hanno effettuato una propria diagnosi e successivamente i pazienti sono stati sottoposti a studio SPECT con DAT-SCAN. I radiologi non erano a conoscenza della ipotesi diagnostica. La diagnosi effettuata dai radiologi veniva poi confrontata con quella effettuata dai neurologi.

Risultati: lo studio SPECT ha mostrato una riduzione del livello di dopamina in sei pazienti su dieci. La diagnosi clinica era sovrapponibile a quella effettuata radiologicamente in cinque dei sei pazienti. La diagnosi era confermata in uno degli altri 4 pazienti. Uno dei tre pazienti, in cui la diagnosi non combaciava, era affetto da parkinsonismo farmaco-indotto, mentre due presentavano tremore essenziale.

Conclusioni: nei parkinsonismi precoci o in pazienti selezionati affetti da patologia tremorigena l'esame SPECT con DATSCAN può risultare molto utile nell'effettuare la diagnosi corretta.

Si prevede di includere nello studio un numero totale di 20 pazienti.

DISTURBI DEL SONNO IN 200 PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

M. Valente¹, F. Stocchi², L. Vacca², P. Grassini², A. Berardelli¹, S. Ruggieri¹

1 Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma 'La Sapienza'

2 Istituto Neurologico Neuromed, Pozzilli (IS)

Il presente studio, basato sulla somministrazione di un questionario, si propone di valutare la prevalenza ed i fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi del sonno e di eccessiva sonnolenza diurna (EDS) in un gruppo di 200 pazienti con Malattia di Parkinson Idiopatica (PD) confrontato con un gruppo di controllo di 100 soggetti sani, comparabili per sesso ed età.

I criteri d'esclusione utilizzati sono stati la presenza di deterioramento cognitivo e di patologie psichiatriche o interventi neurochirurgici precedenti o concomitanti. Per i controlli i criteri di esclusione sono stati la presenza di malattie neurologiche, depressione o importanti patologie mediche.

I pazienti affetti da malattia di Parkinson hanno riferito la presenza di disturbi del sonno in percentuale maggiore rispetto ai controlli (78,5% vs 47%). Nel nostro gruppo di pazienti il 21.5 % non presentava né insonnia né EDS; il 16.5 % presentava esclusivamente insonnia; il 19.5 % solo EDS e il 42.5 % sia insonnia che EDS. In modo particolare, i pazienti parkinsoniani riferivano maggiormente l'associazione di insonnia e EDS (42.5% vs 19%) e la percentuale di pazienti che presentava risvegli frequenti o precoci era doppia rispetto ai controlli. Una percentuale più alta di pazienti lamentava la contemporanea presenza di più disturbi del sonno. L'incidenza di attacchi di sonno, gambe senza riposo, incubi o sogni vividi era significativamente più alta nei pazienti che nei controlli. Il valore medio della scala Epworth era più alto nei pazienti rispetto ai controlli (9 vs 6). Solo il 7% dei controlli rispetto al 42% dei pazienti faceva uso di farmaci ipnotici. Le benzodiazepine erano i farmaci più usati (24%). I disturbi del sonno erano equamente distribuiti tra i gruppi di pazienti in terapia (monoterapia con levodopa o con dopaminoagonisti e terapia in associazione). I pazienti in trattamento con L-dopa riferivano più frequentemente la presenza di nicturia, se paragonati ai controlli. L'EDS senza insonnia era presente nel 19.5% dei pazienti. La maggioranza di essi assumeva L-dopa in associazione con dopaminoagonisti. Approssimativamente un quarto dei pazienti trattati con dopaminoagonisti (da soli o in associazione a levodopa) riferiva la presenza di EDS.

L'IMAGING DEL TRASPORTATORE DELLA DOPAMINA RIVELA DIVERSI PATTERNS DI DISFUNZIONE DOPAMINERGICA PRESINAPTICA NELLA MALATTIA DI PARKINSON AD ESORDIO PRECOCE IN RELAZIONE ALLA PRESENZA DI MUTAZIONI DEL GENE PARKIN

A. Varrone¹, S. Papatà¹, M. T. Pellecchia², M. Amboni², V. Sansone³, E. Salvatore², B. Garavaglia⁴, A. Brice⁵, G. De Michele², A. Brunetti¹, M. Salvatore³, P. Barone²

¹Istituto di Biostrutture e Bioimmagini - CNR, Napoli,

²Dip. Scienze Neurologiche - Università Federico II, Napoli,

³Dip. di Diagnostica per Immagini e Radioterapia - Università Federico II, Napoli,

⁴Istituto Neurologico C. Besta, Milano,

⁵INSERM U289, Parigi

La presenza di diverse mutazioni del gene parkin è stata osservata sia in casi sporadici che familiari di malattia di Parkinson ad esordio precoce (early-onset Parkinson's disease - EOPD). Studi PET in casi di EOPD familiare hanno riportato, in pazienti con mutazioni del gene *parkin*, una disfunzione dopaminergica presinaptica simile a pazienti con malattia di Parkinson idiopatica, ma con una minore progressione nel tempo. Rimane attualmente da esaminare il grado di interessamento del sistema dopaminergico nelle forme sporadiche di EOPD relativamente alla presenza di mutazioni del gene *parkin*. Lo scopo di questo studio è stato di valutare se è presente un diverso grado di compromissione del sistema dopaminergico in pazienti EOPD con (*parkin* +) o senza (*parkin* -) mutazioni del gene parkin utilizzando la tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) del trasportatore della dopamina (DAT).

Metodi. Sono stati studiati 14 pazienti (8 M, 6 F; età: 45 ± 10 anni; età di esordio: 33 ± 11 anni; Hoehn e Yahr: 1.5 - 3; UPDRS motorio: 28 ± 13) e 5 controlli (4 M, 1 F; età: 54 ± 11 anni) mediante [¹²³I]FP-CIT (DaTSCAN™) SPECT, a 5 h ore dalla iniezione del tracciante (185 MBq) utilizzando una camera dedicata. Nove pazienti erano *parkin* + e 5 *parkin* -. Le misure di imaging erano il rapporto tra binding specifico: non specifico, V_3'' (ROI_{striato}-ROI_{occipitale}/ROI_{occipitale}). Gli striati sono stati definiti omo- e controlaterale rispetto al lato clinicamente più affetto. Le differenze delle misure di imaging sono state valutate con *t*-test. Le correlazioni tra misure di imaging e parametri clinici sono state valutate con il coefficiente di correlazione, *r*. La significatività statistica è stata valutata ad una soglia di $p = 0.05$.

Risultati. I due gruppi di pazienti non differivano per età, stadio clinico e disabilità motoria, ma i pazienti *parkin* + presentavano una durata di malattia maggiore (16 ± 10 anni) dei pazienti *parkin* - (6 ± 3 anni, $p = 0.06$). V_3'' nello striato dei pazienti EOPD era significativamente ridotto rispetto ai controlli (1.63 ± 0.57 vs. 4.39 ± 0.71 $p < 0.001$) e presentava una correlazione significativa con la durata di malattia ($r = -0.64$, $p < 0.05$), lo stadio Hoehn e Yahr ($r = -0.56$, $p < 0.05$) e l'UPDRS motorio ($r = -0.71$, $p < 0.01$). V_3'' nei pazienti *parkin* + (1.40 ± 0.46) era minore rispetto ai pazienti *parkin* - (2.06 ± 0.51 , $p < 0.05$); tale riduzione era significativa nello striato omolaterale (1.44 ± 0.51 vs. 2.25 ± 0.59 , $p < 0.05$) ma non in quello controlaterale (1.35 ± 0.47 vs. 1.87 ± 0.50 , $p = 0.07$) e significativa nel caudato (1.86 ± 0.66 vs. 2.82 ± 0.71 , $p < 0.05$) ma non nel putamen (0.93 ± 0.29 vs. 1.30 ± 0.34 , $p = 0.053$). I pazienti *parkin* + presentavano una riduzione annuale di V_3'' nello striato minore rispetto ai pazienti *parkin* - (1.45% vs. 4.5%).

Conclusioni. Questi dati preliminari suggeriscono che in pazienti EOPD la presenza di mutazioni del gene *parkin* si associa a: 1) una più severa riduzione del DAT nello striato (68% nei *parkin* + e 53% nei *parkin* -); 2) un interessamento più simmetrico dello striato; 3) una maggiore riduzione nel caudato (60% nei *parkin* + e 40% nei *parkin* -) rispetto al putamen (77% nei *parkin* + e 68% nei *parkin* -); 4) ed una minore riduzione annuale del DAT nello striato.

FUNZIONALITA' MOTORIA: STUDIO SPONTANEO DI FOLLOW UP SU PAZIENTI PARKINSONIANI IN PRECEDENZA TRATTATI CON SAFINAMIDE

A. Thomas§, P. Sala*, M. Onofrij§, M. Baratti °, G. Nordera#, T. Mesiano#, G. Fabbrini**, P. Barbanti

§ *Dipartimento di Neurologia, Universita' di Chieti;*

* *Centro per la Statistica Clinica, Torricella del Pizzo (CR);*

° *Ospedale Ramazzini, Carpi (MO);*

Casa di Cura Villa Margherita, Arcugnano (VI);

** *Universita' di Roma "La Sapienza"*

Metodi

Il follow up e' stato condotto spontaneamente ed in modo indipendente in 4 centri italiani ed ha coinvolto 25 pazienti affetti da Morbo di Parkinson, che avevano appena terminato uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli, della durata di 12 settimane, e avevano ricevuto safinamide po 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg o placebo. Alcuni di essi erano de-novo, altri assumevano un farmaco dopamino agonista a dose fissa. Al termine delle 12 settimane di trattamento, i pazienti sono stati seguiti per altri 15 giorni dopo sospensione del trattamento assunto durante lo studio. I pazienti sono stati valutati in base al punteggio della scala Unified Parkinson's Disease Rating Scale section III (UPDRS III) per valutare la presenza di miglioramenti nella loro funzionalità motoria. Il punteggio ottenuto al termine del follow-up è stato paragonato con quello presente al termine delle 12 settimane di trattamento, prima dell'inizio del follow-up stesso.

Risultati

Durante il periodo di follow up non si e' verificato nessun evento avverso. Il punteggio alla scala UPDRS III incrementa in entrambi i gruppi in precedenza trattati con safinamide, mostrando un peggioramento della funzionalità motoria in assenza di trattamento farmacologico. La differenza con placebo risulta statisticamente significativa soltanto per il gruppo in precedenza trattato con 1 mg/kg del farmaco ($p = 0.029$). Lo stesso andamento si verifica anche considerando il solo gruppo di pazienti (18 soggetti) che assumevano un dopamino agonista a dose fissa: la differenza con il placebo e' statisticamente significativa solo per il gruppo safinamide 1 mg/kg ($p = 0.003$).