

## RICORDO DEL PROF. BRUNO BERGAMASCO

di *Leonardo Lopiano e Stefano Ruggieri*

Il Prof. Bruno Bergamasco, nato ad Asti il 22.10.1937, rappresentava un vero e proprio Piemontese d'altri tempi.

Apparentemente distaccato, riusciva a instaurare rapporti veri fatti di rispetto e correttezza e, andando un pò più a fondo, veniva fuori una carica umana e affettiva sicuramente fuori dal comune.

Il Prof. Bergamasco ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia nel 1962 presso l'Università degli Studi di Torino dove divenne Specialista in Neuropatologia e Psichiatria nel 1965.

Le tappe principali della sua carriera scientifica e accademica possono essere così riassunte:

Professore Ordinario di Neurologia nel 1980;

Direttore I Clinica Neurologica dell'Università di Torino dal 1988;

Direttore della Scuola di Specialità di Neurologia dell'Università di Torino dal 2000 al 2005;

Direttore del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università degli Studi di Torino dal 2002 al 2005.

E' stato inoltre Presidente della Società Italiana di Neurofisiologia dal 1984 al 1988, Presidente della Lega Italiana per la Lotta Contro la Malattia di Parkinson, le Sindromi Extrapiramidali e le Demenze (LIMPE) dal 1999 al 2001, Presidente del Collegio Nazionale dei Professori Ordinari di Neurologia dal 2002 al 2005.

E' stato Autore di oltre 360 pubblicazioni scientifiche su riviste nazionali ed internazionali e di numerose monografie.

L'importanza delle cariche ricoperte e l'attività scientifica, sicuramente notevoli, non sono tuttavia ancora sufficienti a spiegare i 40 anni di Neurologia vissuti intensamente e in modo critico verso una libertà di giudizio sempre al di sopra delle parti e mai condizionata da pregiudizi o facili compromessi.

Nell'ambito di un'attività scientifica che ha toccato tutte le Neuroscienze Cliniche, ci piace ricordare il grande senso di appartenenza che aveva nei confronti della LIMPE. Considerava la LIMPE una sorta di grande famiglia, dove l'amicizia, la stima, l'affetto venivano prima di tutto il resto.

Considerava il Congresso annuale uno dei pochi appuntamenti irrinunciabili e, ogni anno, manifestava sempre lo stesso entusiasmo.

Alla LIMPE ha lasciato due grandi iniziative, avviate durante la sua Presidenza: il Corso Avanzato e le Linee Guida Italiane per la Diagnosi e il Trattamento della Malattia di Parkinson.

Queste due iniziative rappresentano secondo noi la vera eredità culturale che il Prof. Bruno Bergamasco ha lasciato alla LIMPE e il suo sogno era che potessero servire a dare continuità alla Società Scientifica e che potessero fare da "cemento" per i rapporti professionali e umani all'interno della Società.

Il Corso avanzato ha dapprima formato a livello Regionale e Nazionale decine di Neurologi alla diagnosi e al trattamento della malattia di Parkinson e dei Disordini del Movimento; successivamente, è diventato un appuntamento annuale di elevato valore scientifico e formativo dove la grande competenza dei relatori, la novità degli argomenti e la discussione da parte di tutti i partecipanti rappresentano un momento di arricchimento culturale per i moderatori, i relatori e gli iscritti al Corso.

L'esperienza delle Linee Guida è probabilmente una esperienza unica, poiché il Prof. Bergamasco, coordinatore di tale iniziativa, riuscì a trasformare un gruppo di lavoro in un gruppo di amici i quali, pur discutendo animatamente per difendere e affermare

le proprie idee, alla fine avevano un unico obiettivo: giungere alla stesura delle Linee Guida nel rispetto delle idee di tutti, poiché solo in questo modo è possibile fornire un'informazione scientifica corretta e libera.

Il messaggio del Prof. Bergamasco è stato proprio questo; durante le estenuanti discussioni che hanno portato alle Linee Guida ha dato ascolto a tutti in modo che ognuno potesse esprimere le proprie idee liberamente.

Anche per questo le Linee Guida Italiane sono state per certi aspetti assolutamente innovative.

Ricorderemo sempre l'entusiasmo di tutto il gruppo di lavoro e la felicità nel vedere la nascita delle Linee Guida come uno dei momenti più belli della LIMPE.

Un altro aspetto che ci piace sottolineare è la capacità di rinnovare e guardare avanti che il Prof. Bergamasco ha avuto lungo tutta la sua carriera.

Una delle ultime dimostrazioni di questa capacità è stato l'entusiasmo che ha manifestato per le procedure di Stimolazione Cerebrale Profonda nel trattamento della Malattia di Parkinson e dei Disordini del movimento.

Verso la fine degli anni 90 tali procedure suscitavano grande entusiasmo in giovani parkinsonologi e giusta cautela in parkinsonologi di provata esperienza.

Il Prof. Bergamasco, dopo una attenta riflessione che lo vide anche a Grenoble in veste di "allievo" per cercare di comprendere e ancora una volta giungere a una conclusione critica e personale, seppe collocarsi come un ponte tra le due generazioni frenando da una parte entusiasmi a volte eccessivi e, dall'altra, sottolineando gli aspetti positivi delle procedure di neuromodulazione in pazienti accuratamente selezionati.

Ci piace concludere ricordando alcuni aspetti della sua umanità e del suo personale grande affetto per la LIMPE: alla fine di ogni Congresso Annuale era sinceramente commosso al momento dei saluti e ripeteva ai giovani "fate sopravvivere una Società Scientifica unica come la LIMPE dove i rapporti umani sono al di sopra di tutto".

Ci piace ricordarlo al brindisi finale della Cena Sociale già con il pensiero volto al Corso Avanzato e al Congresso dell'anno successivo.

Arrivederci Caro Professore, ci mancheranno la sua carica e il suo entusiasmo.

## **ALPHA-SINUCLEINA E AUTOFAGIA: DUE ASPETTI COMUNI NEI PROCESSI NEURODEGENERATIVI**

**Michela Ferrucci, Francesco Fornai**

*Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa*

Molte malattie neurodegenerative sono classificate come disturbi generati da alterazioni della conformazione proteica, che conferiscono alle molecole alterate un'aumentata propensione a formare aggregati (1).

Queste patologie, per le quali è stato appositamente coniato il termine di "proteinopatie", sono infatti caratterizzate dalla presenza, all'interno di aree specifiche del sistema nervoso centrale, di aggregati proteici che possono variamente localizzarsi in sede intra- o extracellulare nelle diverse malattie (1).

Tali cambiamenti conformazionali ("misfolding") possono essere la conseguenza di mutazioni geniche, che alterano la struttura primaria della proteina codificata, alterazioni dei sistemi che controllano il corretto processo di ripiegamento della catena polipeptidica durante la sintesi proteica oppure di insulti tossici, che possono colpire la cellula durante il proprio ciclo vitale e danneggiare la proteina in fase post-traduzionale.

Studi genetici e l'impiego estensivo di animali transgenici hanno dimostrato che le alterazioni conformazionali possono determinare la totale o parziale perdita di funzione della proteina alterata oppure conferiscono alla proteina proprietà tossiche per "guadagno di funzione", incrementando l'attività fisiologica o causando la comparsa di nuove proprietà (2).

L'incremento di proteine "misfolded" spesso determina la loro deposizione intracellulare in forma di aggregati.

Questo risultato può ottenersi sia per alterazioni genetiche che per l'alterazione dei sistemi degradativi della cellula, in grado di regolare i normali livelli e il turnover fisiologico delle proteine.

Dall'attività di questi sistemi dipende infatti la capacità della cellula di rimuovere le proteine danneggiate e/o malfunzionanti, impedendo il loro accumulo in forma di strutture potenzialmente tossiche.

Nell'ambito delle malattie da alterata conformazione proteica, una famiglia di disturbi neurologici, detti sinucleinopatie, condivide comuni lesioni patologiche caratterizzate dalla presenza di aggregati intracellulari contenenti alpha-sinucleina (3).

La Malattia di Parkinson (MdP), caratterizzata dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici nigrostriatali e dalla presenza di corpi di Lewy (4), inclusioni neuronali contenenti alpha-sinucleina (5), rappresenta il prototipo di tali malattie.

Sebbene la causa della morte selettiva dei neuroni dopaminergici nigrali e dell'accumulo di alpha-sinucleina nell'encefalo dei pazienti parkinsoniani non sia nota, si ritiene che lo stress ossidativo e la compromissione dei principali sistemi proteolitici possano svolgere un ruolo decisivo nella patogenesi di tale malattia (6-10).

Il presente contributo illustra, alla luce dei dati più recenti, i legami tra l'alterazione dei due maggiori sistemi degradativi cellulari, autofagia e sistema ubiquitina-proteasoma, l'alterazione del turnover fisiologico dell'alpha-sinucleina e la neurodegenerazione, dimostrando per la prima volta un ruolo sinergico dei due principali sistemi biologici preposti al "controllo di qualità" dei costituenti cellulari e la loro convergenza all'interno delle stesse formazioni intracellulari.

### **Ruolo della clearance proteica nei processi neurodegenerativi**

Autofagia e sistema ubiquitina-proteasoma rappresentano i due principali sistemi

degradativi preposti alla rimozione di varie componenti cellulari alterate.

L'autofagia regola il turnover fisiologico di svariati costituenti cellulari, inclusi organuli e proteine, solubili o aggregate, mediante un processo multifasico che coinvolge l'attività degradativa lisosomiale (11).

Sulla base delle diverse modalità con cui i componenti intracellulari vengono indirizzati ai lisosomi, si distinguono tre tipi principali di autofagia, che prendono il nome di macroautofagia, microautofagia e autofagia mediata da chaperonine (CMA).

I diversi tipi di autofagia differiscono per tipologia di substrato e meccanismo di regolazione attivazione.

a) La macroautofagia, spesso riferita semplicemente come autofagia, riguarda la degradazione di complete regioni citoplasmatiche, che vengono sequestrate all'interno di un vacuolo limitato da membrana (autofagosoma), destinato a fondersi con un lisosoma per formare l'autofagolisosoma, all'interno del quale gli enzimi litici lisosomiali provvedono alla degradazione del contenuto.

Ogni fase di questo processo degradativo prevede l'intervento di specifiche molecole, coinvolte nei vari eventi di coniugazione e di fosforilazione-defosforilazione; uno dei più conosciuti e meglio caratterizzati modulatori negativi della macroautofagia è mTOR, selettivamente inibito dalla rapamicina (12).

La macroautofagia è considerata una risposta cellulare allo stress e viene attivata principalmente in due condizioni: quando occorrono macromolecole essenziali e fonti di energia in carenza di elementi nutrizionali (13) oppure quando è necessario rimuovere componenti intracellulari alterate (14).

L'attività macroautofagica in condizioni basali assicura il mantenimento dell'omeostasi neuronale (13, 15).

b) Nella microautofagia il lisosoma ingloba direttamente le regioni citoplasmatiche da degradare attraverso un complesso sistema di invaginazioni ed evaginazioni tubuliformi della propria membrana.

La microautofagia partecipa al continuo turnover fisiologico dei costituenti cellulari (16) ed è responsabile della rimozione selettiva degli organelli in eccesso (17).

A differenza della macroautofagia, non si conoscono ancora i meccanismi molecolari che regolano questo tipo di autofagia.

c) Nell'autofagia mediata da chaperonine, proteine-bersaglio citosoliche recanti una specifica sequenza pentapeptidica (18) vengono riconosciute e legate da una "chaperonina" citosolica, che le trasporta sulla membrana dei lisosomi (19).

Qui esse vengono riconosciute e legate da specifici recettori e, con l'intervento di altre "chaperonine", localizzate all'interno del compartimento lisosomiale, le proteine-bersaglio vengono traslocate attraverso la membrana e passano nel lume del lisosoma, dove vengono degradate (20).

Ogni singola tappa di questo processo è caratterizzata da interazioni molecolari specifiche e per questo motivo la CMA viene considerata la forma di autofagia più selettiva.

Come nel caso della macroautofagia, la CMA è attiva in condizioni fisiologiche nella maggior parte dei tessuti, ma la massima attivazione si ha in condizioni di stress (19).

In particolare, la CMA fornisce substrati per la sintesi di nuove proteine in condizioni di prolungata carenza nutrizionale e rimuove selettivamente le proteine danneggiate in seguito a stress ossidativo e insulti tossici di varia natura (20).

Alterazioni nella via autofagica sono associate all'accumulo di proteine mutate in una varietà di processi degenerativi caratterizzati da disturbi del movimento (21, 22).

In particolare, la presenza di vacuoli autofagici all'interno dei neuroni dopaminergici mesencefalici è ben descritta nel Parkinsonismo (23-26).

In modelli sperimentali di malattie causate dall'espansione delle triplette geniche codificanti per sequenze di poliglutamina, come la Malattia di Huntington, l'interferenza farmacologica e genetica con l'attività autofagica causa un aumento di proteine aggregate e induce neurotossicità (22), mentre l'induzione dell'autofagia è associata alla rimozione delle forme aggregate delle proteine mutate e a una concomitante diminuzione della tossicità neuronale (21).

Topi knockout per specifici geni dell'autofagia non sopravvivono a lungo dopo la nascita (27); tuttavia, se la soppressione dell'attività autofagica riguarda selettivamente le cellule nervose, si assiste allo sviluppo di aggregati neuronali e a morte cellulare (15).

Un'altra via metabolica coinvolta nella clearance di proteine alterate provenienti principalmente dalla membrana plasmatica è la via proteolitica dell'ubiquitina-proteasoma. Il sistema ubiquitina-proteasoma è un complesso multienzimatico il cui ruolo nella degradazione di proteine strutturalmente alterate è stato ben caratterizzato in questi ultimi anni (28).

La maggior parte delle proteine che sono destinate alla degradazione da parte di questo sistema vengono coniugate covalentemente a un certo numero di molecole di ubiquitina.

Il legame della proteina alle code di poliubiquitina viene catalizzato da una serie di tre distinte attività enzimatiche e interessa solitamente il gruppo amminico di residui di lisina della proteina e l'estremità C-terminale della molecola di ubiquitina.

Il legame con l'ubiquitina rappresenta una sorta di segnale di riconoscimento che consente alle proteine di essere portate al proteasoma da un set di specifiche "chaperonine", sebbene piccole proteine e frammenti peptidici possono essere degradati dal sistema ubiquitina-proteasoma anche senza essere coniugati con le code di ubiquitina (28).

Alterazioni nell'efficienza degradativa di tale sistema sono state rilevate in alcuni casi di malattie neurodegenerative (29, 30), mentre mutazioni nei geni che codificano per proteine appartenenti al sistema ubiquitina-proteasoma danno luogo a specifiche forme familiari di MdP (31, 32).

Al di là delle evidenze sopra riportate, lo specifico ruolo dell'autofagia nella neurodegenerazione è ancora in gran parte sconosciuto. In generale, sebbene dati recenti, che dimostrano un incremento dell'attività macroautofagica in condizioni di riduzione della proteolisi proteasoma- e CMA-dipendente (19), suggeriscano l'esistenza di una certa interazione tra i due sistemi, l'opinione dominante tende ancora a considerare l'autofagia e il sistema ubiquitina-proteasoma due distinti e non convergenti sistemi di clearance all'interno della cellula (2).

## **Alpha-sinucleina e neurodegenerazione**

I corpi di Lewy, originariamente descritti come inclusioni neuronali pallidamente eosinofile nell'encefalo di pazienti parkinsoniani (33), sono oggi entità biochimicamente caratterizzate.

L'alpha-sinucleina è considerata il marker molecolare di tali inclusioni (5).

L'alpha-sinucleina è una proteina neuronale pre-sinaptica e recenti evidenze suggeriscono che abbia un ruolo critico come "chaperonina" nell'esocitosi delle vescicole sinaptiche (34).

Mutazioni puntiformi nel gene che codifica per l'alpha-sinucleina sono responsabili di forme familiari di MdP (35).

Tali mutazioni producono cambiamenti strutturali nelle molecole di alpha-sinucleina che alterano i normali processi di maturazione della proteina e sono responsabili della formazione di aggregati protofibrillari, caratterizzati da una notevole reattività (36).

Le protofibrille di alpha-sinucleina, che in presenza di forme native della proteina hanno una brevissima emivita e si organizzano a formare fibrille, vengono stabilizzate dalle forme mutate di alpha-sinucleina e danno luogo a una serie di interazioni con radicali liberi, specie reattive dell'ossigeno e, soprattutto, derivati chinonici o semi-chinonici della dopamina, presenti abbondantemente all'interno del neurone dopaminergico, che danneggiano altre proteine cellulari rivelandosi tossiche per la cellula (37). Le alterazioni genetiche dell'alpha-sinucleina sono tuttavia responsabili solo di una minima percentuale dei casi di MdP (35).

La presenza costante di alpha-sinucleina geneticamente non alterata nei corpi di Lewy (5) e la scoperta che un eccesso nell'espressione della forma nativa di tale proteina,

dovuto alla triplicazione del rispettivo gene, è sufficiente a causare un'altra forma ereditaria di MdP (38), ha portato a ritenere l'alpha-sinucleina una molecola-chiave nella patogenesi di questa malattia.

A seconda della conformazione e del proprio stato funzionale, l'alpha-sinucleina può essere degradata sia dal sistema ubiquitina-proteasoma che dalla via autofagica (39).

In particolare, fino a poco tempo fa si riteneva che la degradazione da parte del sistema ubiquitina-proteasoma riguardasse prevalentemente la forma solubile di alpha-sinucleina, mentre la via (macro) autofagica sembrava reclutata soprattutto per rimuovere le forme aggregate, insolubili, di questa proteina (6).

Recenti evidenze indicano che anche le forme solubili di alpha-sinucleina possono raggiungere il compartimento lisosomiale per mezzo della CMA e qui essere definitivamente degradate (40).

Infatti, il sequenziamento del gene per l'alpha-sinucleina ha dimostrato che essa contiene la sequenza pentapeptidica target per il trasporto ai lisosomi a opera della chaperonina Hsc70 (41).

E' noto che le forme mutate e gli aggregati protofibrillari di alpha-sinucleina non vengono efficacemente rimossi dal sistema ubiquitina-proteasoma e si accumulano sotto forma di aggregati intracellulari (42, 43).

Recenti evidenze hanno dimostrato che le forme mutate di alpha-sinucleina, pur legandosi con alta affinità alla membrana lisosomiale, non vengono efficacemente traslocate al lisosoma per la degradazione e bloccano di fatto la degradazione CMA-dipendente anche di altri substrati molecolari (40, 41) causando così un aumento dei livelli di proteine ossidate e la comparsa di aggregati intracellulari potenzialmente tossici (19). L'incapacità di degradare forme modificate di alpha-sinucleina incrementa la concentrazione citosolica di tale proteina, favorisce la sua oligomerizzazione e aggregazione e, quindi, la sua rimozione ad opera della macroautofagia (26, 42, 43).

## Conclusioni

I dati riportati e altri ancor più recenti, ottenuti dal nostro gruppo di ricerca, portano a riconsiderare la visione corrente, che separa rigidamente la macroautofagia e il sistema ubiquitina-proteasoma.

In particolare:

- il coinvolgimento di entrambi i sistemi nella neurodegenerazione;
- la condivisione di substrati da parte dei due sistemi degradativi;
- l'incremento dell'attività CMA in presenza di blocco/inibizione del sistema ubiquitina-proteasoma e/o dell'attività macroautofagica;

supportano l'ipotesi dell'esistenza di una interazione tra i due sistemi e di un certo grado di convergenza delle rispettive attività proteolitiche all'interno della cellula.

Con l'impiego di vari modelli sperimentali di malattie neurodegenerative verrà mostrato il reclutamento di entrambe le vie degradative e la co-esistenza di marker molecolari specifici di ognuno dei due sistemi all'interno delle stesse formazioni intracellulari.

In particolare, verrà mostrato il time-course di tale fenomeno, la maturazione ultrastrutturale delle formazioni di volta in volta osservate, la modificazione della loro composizione all'analisi immunocitochimica, lo spettro delle attività biochimiche selettivamente reclutate.

Verrà in tal modo offerto un quadro dinamico dei processi molecolari coinvolti nelle successive fasi che, partendo dall'iniziale segregazione di componenti cellulari alterate all'interno di strutture delimitate da membrana, giungono alla formazione di strutture fortemente elettrondense, in cui è possibile osservare la co-esistenza di antigeni specifici dell'autofagia, dell'alpha-sinucleina e del sistema ubiquitina-proteasoma. Mostreremo inoltre che tale meccanismo, comune a una varietà di modelli neurodegenerativi, potrebbe rappresentare lo stadio tardivo che accomuna una serie di malattie neurodegenerative per altri aspetti distinte.

## BIBLIOGRAFIA

1. Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH.  
Toxic proteins in neurodegenerative disease.  
*Science*. 2002; 296: 1991-1995. Review.
2. Rubinsztein DC.  
The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration.  
*Nature*. 2006; 443: 780-786. Review.
3. Jellinger KA.  
Neuropathological spectrum of synucleinopathies.  
*Mov Disord*. 2003;18 Suppl 6: S2-S12. Review.
4. Forno LS.  
Neuropathology of Parkinson's disease.  
*J. Neuropathol Exp Neurol*. 1996; 55: 259-272. Review.
5. Shults CW.  
Lewy bodies.  
*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103: 1661-1668.
6. Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT.  
Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's diseases.  
*Exp Neurol*. 2005; 191 Suppl 1: S17-S27. Review.
7. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM.  
Molecular pathophysiology of Parkinson's disease.  
*Annu Rev Neurosci*. 2005; 28: 57-87. Review.
8. Fornai F, Schluter OM, Lenzi P, Gesi M, Ruffoli R, Ferrucci M, Lazzeri G, Busceti CL, Pontarelli F, Battaglia G, Pellegrini A, Nicoletti F, Ruggieri S, Paparelli A, Sudhof TC.  
Parkinson-like syndrome induced by continuous MPTP infusion:  
convergent roles of the ubiquitin-proteasome system and alpha-synuclein.  
*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 3413-3418.
9. Fornai F, Lenzi P, Gesi M, Ferrucci M, Lazzeri G, Busceti CL, Ruffoli R, Soldani P, Ruggieri S, Alessandri MG, Paparelli A.  
Fine structure and biochemical mechanisms underlying nigrostriatal inclusions and cell death after proteasome inhibition.  
*J. Neurosci*. 2003; 23: 8955-8966.
10. Olanow CW, McNaught KS.  
Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's disease.  
*Mov Disord*. 2006; 21: 1806-1823. Review.
11. Yorimitsu T, Klionsky DJ.  
Autophagy: molecular machinery for self-eating.  
*Cell Death Differ*. 2005;12 Suppl 2: 1542-1552. Review.
12. Klionsky DJ.  
The molecular machinery of autophagy: unanswered questions.  
*J Cell Sci*. 2005;118: 7-18.



13. Mizushima N.  
The pleiotropic role of autophagy: from protein metabolism to bactericide.  
*Cell Death Differ.* 2005; 12 Suppl 2: 1535-1541. Review.
14. Levine B, Klionsky DJ.  
Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy.  
*Dev Cell.* 2004; 6: 463-477. Review.
15. Komatsu M, Waguri S, Chiba T, Murata S, Iwata J, Tanida I, Ueno T, Koike M, Uchiyama Y, Kominami E, Tanaka K.  
Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice.  
*Nature.* 2006; 441: 880-884.
16. Ahlberg J, Glaumann H.  
Uptake-microautophagy - and degradation of exogenous proteins by isolated rat liver lysosomes.  
Effects of pH, ATP, and inhibitors of proteolysis.  
*Exp Mol Pathol.* 1985; 42: 78-88.
17. Farre JC, Subramani S.  
Peroxisome turnover by micropexophagy: an autophagy-related process.  
*Trends Cell Biol.* 2004; 14: 515-523. Review.
18. Dice JF.  
Peptide sequences that target cytosolic proteins for lysosomal proteolysis.  
*Trends Biochem Sci.* 1990; 15: 305-309. Review.
19. Massey AC, Zhang C, Cuervo AM.  
Chaperone-mediated autophagy in aging and disease.  
*Curr Top Dev Biol.* 2006; 73: 205-235. Review.
20. Kiffin R, Christian C, Knecht E, Cuervo AM.  
Activation of chaperone-mediated autophagy during oxidative stress.  
*Mol Biol Cell.* 2004; 15: 4829-4840.
21. Ravikumar B, Duden R, Rubinsztein DC.  
Aggregate-prone proteins with polyglutamine and polyalanine expansions are degraded by autophagy.  
*Hum Mol Genet.* 2002; 11: 1107-1117.
22. Shibata M, Lu T, Furuya T, Degterev A, Mizushima N, Yoshimori T, MacDonald M, Yankner B, Yuan J.  
Regulation of intracellular accumulation of mutant Huntingtin by Beclin 1.  
*J Biol Chem.* 2006; 281: 14474-14485.
23. Cubells JF, Rayport S, Rajendran G, Sulzer D.  
Methamphetamine neurotoxicity involves vacuolation of endocytic organelles and dopamine-dependent intracellular oxidative stress.  
*J Neurosci.* 1994; 14: 2260-2271.
24. Larsen KE, Fon EA, Hastings TG, Edwards RH, Sulzer D.  
Methamphetamine-induced degeneration of dopaminergic neurons involves autophagy and upregulation of dopamine synthesis.  
*J Neurosci.* 2002; 22: 8951-8960.



25. Fornai F, Lenzi P, Gesi M, Soldani P, Ferrucci M, Lazzeri G, Capobianco L, Battaglia G, De Blasi A, Nicoletti F, Paparelli A.  
Methamphetamine produces neuronal inclusions in the nigrostriatal system and in PC12 cells.  
*J Neurochem.* 2004 Jan; 88(1):114-23.
26. Rideout HJ, Lang-Rollin I, Stefanis L.  
Involvement of macroautophagy in the dissolution of neuronal inclusions.  
*Int J Biochem Cell Biol.* 2004; 36: 2551-2562.
27. Kuma A, Hatano M, Matsui M, Yamamoto A, Nakaya H, Yoshimori T, Ohsumi Y, Tokuhisa T, Mizushima N.  
The role of autophagy during the early neonatal starvation period.  
*Nature.* 2004; 432: 1032-1036.
28. Ciechanover A.  
The ubiquitin proteolytic system: from a vague idea, through basic mechanisms, and onto human diseases and drug targeting.  
*Neurology.* 2006; 66 (2 Suppl 1): S7-S19. Review.
29. McNaught KS, Belzair R, Isacson O, Jenner P, Olanow CW.  
Altered proteasomal function in sporadic Parkinson's disease.  
*Exp Neurol.* 2003; 179: 38-46.
30. Seo H, Sonntag KC, Isacson O.  
Generalized brain and skin proteasome inhibition in Huntington's disease.  
*Ann Neurol.* 2004; 56: 319-328.
31. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N.  
Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism.  
*Nature.* 1998; 392: 605-608.
32. Zhang J, Hattori N, Leroy E, Morris HR, Kubo S, Kobayashi T, Wood NW, Polymeropoulos MH, Mizuno Y.  
Association between a polymorphism of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) gene and sporadic Parkinson's disease.  
*Parkinsonism Relat Disord.* 2000; 6: 195-197.
33. Lewy FH.  
*Handbuch der Neurologie*, 1912; Ed Lewandowsky M. Springer, Berlin, vol III.
34. Chandra S, Gallardo G, Fernandez-Chacon R, Schluter OM, Sudhof TC.  
Alpha-synuclein cooperates with CSPalpha in preventing neurodegeneration.  
*Cell.* 2005; 123: 383-396.
35. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL.  
Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease.  
*Science.* 1997; 276: 2045-2047.
36. Conway KA, Lee SJ, Rochet JC, Ding TT, Williamson RE, Lansbury PT Jr.  
Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both alpha-synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: implications for pathogenesis and therapy.  
*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97: 571-576.

37. Sulzer D.  
Alpha-synuclein and cytosolic dopamine: stabilizing a bad situation.  
Nat Med. 2001; 7: 1280-1282.
38. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, Lincoln S, Crawley A, Hanson M, Maraganore D, Adler C, Cookson MR, Muenter M, Baptista M, Miller D, Blancato J, Hardy J, Gwinn-Hardy K.  
Alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease.  
Science. 2003; 302:841.
39. Webb JL, Ravikumar B, Atkins J, Skepper JN, Rubinsztein DC.  
Alpha-Synuclein is degraded by both autophagy and the proteasome.  
J Biol Chem. 2003; 278: 25009-25013.
40. Markossian KA, Kurganov BI.  
Protein folding, misfolding, and aggregation. Formation of inclusion bodies and aggresomes.  
Biochemistry (Mosc). 2004; 69: 971-984. Review.
41. Cuervo AM, Stefanis L, Fredenburg R, Lansbury PT, Sulzer D.  
Impaired degradation of mutant alpha-synuclein by chaperone-mediated autophagy.  
Science. 2004; 305: 1292-1295.
42. Stefanis L, Larsen KE, Rideout HJ, Sulzer D, Greene LA.  
Expression of A53T mutant but not wild-type alpha-synuclein in PC12 cells induces alterations of the ubiquitin-dependent degradation system, loss of dopamine release, and autophagic cell death.  
J Neurosci. 2001; 21: 9549-9560.
43. Rideout HJ, Dietrich P, Wang Q, Dauer WT, Stefanis L.  
Alpha-synuclein is required for the fibrillar nature of ubiquitinated inclusions induced by proteasomal inhibition in primary neurons.  
J Biol Chem. 2004; 279: 46915-46920.

## ALTERAZIONI DELLA PLASTICITA' SINAPTICA STRIALE IN MODELLI DI PARKINSONISMO GENETICO

**Antonio Pisani, Giorgio Bernardi**

*Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Roma Tor Vergata*

La Malattia di Parkinson (PD) è caratterizzata dalla degenerazione selettiva dei neuroni dopaminergici della *substantia nigra pars compacta*, responsabile dei tipici sintomi motori della malattia, quali tremore, bradicinesia e rigidità.

Evidenze sperimentali e cliniche attribuiscono ad alterazioni del complesso I mitocondriale un importante ruolo nella patogenesi della malattia.

Più recentemente sono state identificate diverse mutazioni genetiche come responsabili di forme familiari di PD.

L'analisi genetica ha consentito infatti la scoperta di mutazioni che coinvolgono geni come  $\alpha$ -sinucleina, parkina, DJ1, PINK1, la cui funzione è ancora ignota, sebbene per alcuni di essi, la localizzazione mitocondriale suggerisca un ruolo neuroprotettivo contro lo stress ossidativo. Nel presente studio abbiamo utilizzato dei modelli animali di topi mutanti per i geni DJ-1 e PINK1, ed abbiamo condotto uno studio elettrofisiologico per comprendere gli aspetti funzionali secondari alla mutazione genica.

In neuroni striatali ottenuti sia da topi mutanti DJ1 che PINK1 abbiamo caratterizzato i fenomeni di plasticità sinaptica corticostriatale, un paradigma sperimentale di memoria motoria. Abbiamo condotto a tale scopo esperimenti di farmacologia utilizzando agenti selettivi per i recettori per la dopamina al fine di comprendere le eventuali alterazioni della trasmissione dopaminergica.

Parte del lavoro è stata rivolta infine alla esposizione di neuroni sia striatali che nigrali a sostanze in grado di alterare il metabolismo energetico cellulare.

I risultati ottenuti suggeriscono un ruolo primario di entrambe i geni sia nei processi energetici cellulari che nella fisiologica trasmissione dopaminergica, fornendo le basi per successive analisi funzionali e possibili interventi farmacologici.

### Metodi

#### *Preparazione del tessuto nigrale e corticostriatale*

I topi DJ-1 e PINK1 knock-out sono stati forniti dal nostro partner scientifico (Harvard Med School).

Fette di tessuto striatale e di sostanza nera vengono tagliate con un vibratomo da blocchi di tessuto cerebrale (Goldberg et al., 2005, Neuron).

La preparazione ed il mantenimento delle fette coronali sono stati descritti in dettaglio nelle nostre pubblicazioni.

Brevemente, fette di mesencefalo e corticostriatali vengono tagliate con un vibratomo da blocchi di tessuto cerebrale (200-300 micrometri).

Una fetta viene trasferita alla camera di registrazione, dove è immersa in un flusso continuo di soluzione di Krebs (2-3 ml/min) gassato con una miscela 95% O<sup>2</sup>- 5% CO<sup>2</sup> e mantenuto ad una temperatura costante di 32-33°C.

Il completo ricambio della soluzione nella camera richiede approssimativamente 90 secondi.

La composizione della soluzione di Krebs è (in mM): 126 NaCl, 2.5 KCl, 1.2 MgCl<sup>2</sup>, 1.2 Na<sup>2</sup>HPO<sup>4</sup>, 2.4 CaCl<sup>2</sup>, 11 glucosio, 25 NaHCO<sup>3</sup>.

#### *Registrazioni convenzionali*

Vengono utilizzati microelettrodi "sharp" per registrazioni intracellulari, riempiti con 2M KCl (35-60 MOhm).

Viene utilizzato un amplificatore Axoclamp-2A per le registrazioni sia in modalità di current-clamp che di voltage-clamp.

Nella modalità di voltage-clamp a singolo elettrodo, la frequenza di campionamento è di 3 KHz.

Il segnale proveniente dall'headstage è visualizzato su un differente oscilloscopio.

La traccia è visualizzata su un oscilloscopio e memorizzata in un sistema digitale.

Per la stimolazione sinaptica vengono utilizzati elettrodi bipolari, localizzati nel corpus callosum o nello striato, vicini all'elettrodo di registrazione (0.3-0.6 mm).

Gli stimoli sono semplici impulsi rettangolari, tipicamente 6-20 V per 100  $\mu$ s.

I potenziali sinaptici sono misurati mediando le risposte a 4-8 stimoli.

### ***Registrazioni in patch-clamp***

Le registrazioni in patch-clamp nella configurazione whole-cell vengono effettuate usando elettrodi rifiniti con la fiamma prima dell'uso.

Le fette coronali (in microm) vengono incubate in tampone HEPES-HBSS, gassato con 100% O<sub>2</sub> emstriatali (300 mantenuto a 33° C.

Dopo trenta minuti, una fetta viene trasferita in una camera di registrazione montata su di un microscopio a luce trasmessa.

Le pipette utilizzate per le registrazioni in patch-clamp hanno una resistenza compresa tra 3 ed 8 M  $\Omega$ , quando riempite con la soluzione interna composta da (in mM): 180 - aminoethylbN-methyl-D-glucamina, 40 HEPES, 10 ethylene glycol bis( ether)-N,N'-tetraacetic acid, 4 MgCl<sub>2</sub>, 2-4 ATP, 0-0.2 GTP; il pH viene corretto a 7.3 con KOH; l'osmolarità è 275-285 mOsmol/l.

Dopo aver ottenuto il seal della cellula, questa viene perfusa con soluzione Krebs (composizione riportata sopra) a 33°C.

Le registrazioni vengono effettuate con un Axopatch 1D.

Per l'acquisizione e l'analisi dei dati viene utilizzato il software pClamp8.

### ***Analisi statistica***

I dati vengono analizzati con il test della di Student (per osservazioni appaiate o non appaiate) o con analoghi non parametrici, come il test di Wilcoxon.

Le caratteristiche dei potenziali d'azione e delle curve corrente-voltaggio in differenti condizioni sperimentali sono studiate mediante un fast chart recorder ed un sistema digitale (Nicolet System 400).

## **Risultati**

### ***Plasticità sinaptica corticostriatale***

Mutazioni del gene *DJ-1* sono state collegate a forme di parkinsonismo ereditato con trasmissione autosomica recessiva.

In tale studio abbiamo valutato eventuali alterazioni funzionali a carico dell'attività sinaptica e della plasticità sinaptica di neuroni della sostanza nera e dello striato in topi knockout per il gene DJ-1.

I neuroni registrati sia da sostanza nera che striato non mostrano alterazioni nella trasmissione sinaptica in condizioni basali.

Tuttavia, abbiamo osservato una compromissione della plasticità sinaptica nel sistema corticostriatale.

Il protocollo sperimentale utilizzato per indurre LTP, long-term potentiation, era in grado di indurre un potenziamento a lungo termine della trasmissione sinaptica.

Al contrario, non era possibile indurre LTD, long-term depression.

Gli esperimenti farmacologici effettuati hanno dimostrato che l'utilizzo di agonisti per il recettore D2 della dopamina erano però in grado di ripristinare il processo di LTD, suggerendo che un'anomalia della trasmissione dopaminergica era alla base della mancanza di LTD nei topi DJ-1 knockout.

Analoghi esperimenti sono stati condotti su topi knockout per il gene PINK1.

Le proprietà intrinseche e sinaptiche di neuroni striatali non hanno mostrato significative

alterazioni rispetto ai controlli.

Abbiamo invece osservato l'assenza sia di LTP che di LTD.

Sono stati pertanto condotti una serie di valutazioni farmacologiche allo scopo di analizzare i meccanismi cellulari responsabili dell'assenza di plasticità sinaptica corticostriatale.

L'utilizzo di agonisti del recettore D1 dopaminergico era in grado di ristabilire la LTP, confermando dati ottenuti in precedenza relativi alla dipendenza di tale processo dal recettore D1.

Al contrario, per ottenere LTD, è stata necessaria la somministrazione combinata di agonisti recettoriali sia D1 che D2.

Evidenze sperimentali ottenute dai nostri collaboratori suggeriscono un'alterazione del rilascio di dopamina dai terminali corticostriatali in topi knockout PINK1.

Pertanto abbiamo condotto una serie di esperimenti utilizzando sostanze in grado di aumentare la disponibilità di dopamina a livello sinaptico, come l'amfetamina, ed il precursore della dopamina, la levodopa.

In entrambe i casi abbiamo potuto ripristinare la LTD corticostriatale.

I risultati ottenuti sembrano suggerire che in topi knockout per il gene PINK1, esista un'alterazione del rilascio di dopamina dai terminali corticostriatali, e che tale anomalia determini la mancanza di fenomeni di plasticità sinaptica a livello striatale.

### ***Deprivazione energetica in neuroni ottenuti da topi DJ-1 knockout***

La sensibilità al danno energetico di neuroni striatali e dopaminergici nigrali di topi DJ1-knockout è stata testata esponendo le cellule ad una soluzione priva di ossigeno e glucosio, o a concentrazioni note di rotenone, una tossina mitocondriale selettiva per il complesso I.

Ipotizzando che i neuroni dopaminergici sottoposti ad un insulto energetico siano più sensibili rispetto ai controlli, abbiamo condotto esperimenti sia su neuroni dopaminergici nigrali che su neuroni striatali mediante applicazione di una soluzione priva di ossigeno e glucosio, un paradigma sperimentale di ischemia in vitro.

Sia i neuroni nigrali che striatali hanno in effetti mostrato una spiccata tendenza ad alterazioni elettrofisiologiche irreversibili rispetto ai controlli.

Inoltre, un simile comportamento si è osservato dopo esposizione a dosi note di rotenone, una tossina mitocondriale del complesso I.

Basse dosi di rotenone erano in grado di indurre, in neuroni della sostanza nera, una precoce iperpolarizzazione di membrana seguita da una depolarizzazione irreversibile e morte neuronale.

Per comprendere i meccanismi molecolari responsabili di tale alterazione abbiamo utilizzato bloccanti della pompa sodio-potassio di membrana ATP-dipendente.

Basse dosi di ouabaina, un inibitore irreversibile della pompa, determinavano modeste alterazioni delle correnti ioniche nei topi di controllo, mentre inducevano una risposta simile a quella osservata con il rotenone in neuroni nigrali ottenuti da topi knockout per il gene DJ-1 (Goldberg et al., 2005; Pisani et al., 2006).

I risultati ottenuti suggeriscono, in accordo con la letteratura, che mutazioni del gene DJ-1 possano condurre ad alterazioni relative al metabolismo energetico cellulare, predisponendole in tal modo alla neurodegenerazione osservata in corso di parkinsonismo.

### ***Conclusioni***

La scoperta di forme di parkinsonismi monogenici ha fornito l'opportunità di creare modelli animali sui quali approfondire lo studio fisiopatologico.

Nonostante la mancanza di un chiaro fenotipo, tali modelli hanno fornito le basi per l'analisi delle alterazioni del sistema nigrostriatale, la cui disfunzione è alla base della sintomatologia motoria nei parkinsonismi.

Le alterazioni funzionali osservate nei nostri studi su topi knockout per i geni DJ-1 e PINK1 potrebbero rappresentare delle disfunzioni precoci che precedano l'insorgenza di un reale danno strutturale a carico del sistema nigrostriatale.

## BIBLIOGRAFIA

- Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MC, Squitieri F, Ibanez P, Joosse M, van Dongen JW, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, Meco G, van Duijn CM, Oostra BA, Heutink P. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003, 299(5604):256-9.
- Calabresi P, Saiardi A, Pisani A, Baik JH, Centonze D, Mercuri NB, Bernardi G, Borrelli E. Abnormal synaptic plasticity in the striatum of mice lacking dopamine D2 receptors. *J Neurosci*. 1997, 17(12):4536-44.
- Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Marfia GA, Pisani A, Sancesario G, Bernardi G. Synaptic transmission in the striatum: from plasticity to neurodegeneration. *Prog Neurobiol*. 2000, 61(3):231-65.
- Centonze D, Picconi B, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P. Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci*. 2001, 13(6):1071-7.
- Mercuri NB, Bonci A, Calabresi P, Stratta F, Bernardi G. Responses of rat mesencephalic dopaminergic neurons to a prolonged period of oxygen deprivation. *Neuroscience*. 1994, 63(3):757-64.
- Goldberg MS, Pisani A, Haburcak M, Vortherms TA, Kitada T, Costa C, Tong Y, Martella G, Tscherter A, Martins A, Bernardi G, Roth BL, Pothos EN, Calabresi P, Shen J (2005). Nigrostriatal dopaminergic deficits and hypokinesia caused by inactivation of the familial Parkinsonism-linked gene DJ-1. *Neuron* 45(4):489-96.
- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. 1998, 392(6676):605-8.
- Kitada T, Pisani A, Porter DR, Yamaguchi H, Tscherter A, Martella G, , Bonsi P, Zang C, Pothos EN, Shen J. Impaired dopamine release and synaptic plasticity in the striatum of PINK1-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2007, doi:10.1073/pnas.0702717104.
- Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simon J, van der Brug M, Lopez de Munain A, Aparicio S, Gil AM, Khan N, Johnson J, Martinez JR, Nicholl D, Carrera IM, Pena AS, de Silva R, Lees A, Marti-Masso JF, Perez-Tur J, Wood NW, Singleton AB. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*. 2004, 44(4):595-600.

- Pisani A, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P.  
Striatal synaptic plasticity: implications for motor learning and Parkinson's disease.  
*Mov Disord.* 2005 Apr;20(4):395-402.
- Pisani A, Martella G, Tschertter A, Costa C, Mercuri NB, Bernardi G, Shen J, Calabresi P. Enhanced sensitivity of DJ-1-deficient dopaminergic neurons to energy metabolism impairment: role of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase.  
*Neurobiol Dis.* 2006 Jul;23(1):54-60.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL.  
Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease.  
*Science.* 1997, 276(5321):2045-7.
- Ungerstedt U.  
Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behaviour.  
*Acta Physiol Scandinavica* 1971;367:49-68.
- Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, Gonzalez-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW.  
Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1.  
*Science.* 2004, 304(5674):1158-60.
- Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Muller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T.  
Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology.  
*Neuron.* 2004, 44(4):601-7.



## LA VIA DI WNT E LE DEMENZE

**Valeria Bruno**

I. N. M. Neuromed, Pozzilli

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

Evidenze derivanti dalla genetica umana e dall'utilizzo di animali transgenici suggeriscono che un'aumentata produzione di peptide  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ -AP) rappresenti uno degli eventi primari nella fisiopatologia della Demenza di Alzheimer.

Il  $\beta$ -AP applicato a colture neuronali induce apoptosi, un fenotipo di morte cellulare che si riscontra anche nei cervelli dei pazienti affetti da Alzheimer.

Come ciò si correla alla formazione dei grovigli neurofibrillari è ancora poco chiaro, perché, *in vitro*, i neuroni esposti al  $\beta$ -AP degenerano con una velocità tale da non consentire la formazione dei grovigli.

I grovigli neurofibrillari potrebbero svilupparsi in neuroni che *in vivo* sfuggono ad un rapido processo esecutivo di degenerazione apoptotica.

Il danno del DNA associato all'espressione di p53 potrebbe rappresentare un punto di convergenza di multiple vie intracellulari reclutate durante il processo di tossicità da  $\beta$ -AP.

Il p53 induce diversi geni che promuovono sia la riparazione del DNA che la morte apoptotica.

È quindi importante stabilire se un programma trascrizionale sotto il controllo di p53 sia coinvolto nella formazione dei grovigli neurofibrillari in cellule nervose esposte al  $\beta$ -AP.

La formazione dei grovigli neurofibrillari deriva da una iperfosforilazione della proteina tau indotta dalla GSK-3 $\beta$ , enzima sotto il controllo della via canonica di Wnt.

Le proteine Wnt costituiscono una famiglia di glicoproteine secrete, caratterizzate da numerosi residui cisteinici conservati.

Le loro funzioni sono state indagate per più di 20 anni attraverso studi genetici su *Drosophila Melanogaster*, modelli murini, *Caenorhabditis Elegans* ed analisi biochimiche su *Xenopus Laevis*, embrioni di pollo e colture di cellule di mammifero.

Evidenze recenti hanno confermato il coinvolgimento di tali proteine e di molecole associate in numerosi processi embriogenetici, fisiologici ed omeostatici ma anche in varie condizioni patologiche.

Le glicoproteine Wnt agiscono come molecole segnale in grado di attivare almeno tre vie intracellulari.

Quella più a lungo studiata è la "via canonica" o "via Wnt/ $\beta$ catenina" che interviene nella regolazione di proliferazione e sopravvivenza cellulare.

Le vie  $\beta$ catenina indipendenti sono invece rappresentate dalla "via Planar Cell Polarity (PCP)-like", coinvolta nell'organizzazione del citoscheletro e dunque di polarità e migrazione cellulare, e la "via calcio-mediata", la cui funzione non è stata ancora ben chiarita.

La capacità di queste molecole di innescare pattern alternativi di trasduzione del segnale, unitamente alla loro variabilità genetica (sono codificate da 19 geni umani), rende conto della molteplicità degli eventi a cui prendono parte.

La via canonica o Wnt/ $\beta$ catenina è attivata dalle glicoproteine Wnt che dopo aver subito all'interno della cellula processi di palmitoilazione e N-glicosilazione, necessari per la loro stabilità e conformazione, vengono secrete nell'ambiente extracellulare.

A livello della membrana plasmatica della cellula bersaglio le glicoproteine Wnt interagiscono con un complesso recettoriale costituito da un recettore a 7 domini transmembrana noto come Frizzled (FZD), del quale esistono nell'uomo 10 varianti, e dal corecettore LDL-Receptor-related Protein 5-6 (LRP5 e LRP6).

La specificità dell'interazione tra tale complesso e le singole glicoproteine Wnt è assicurata per lo più da un dominio ricco in cisteina (Cistein Rich Domain, CRD) presente sul

versante extracellulare di FZD.

L'attivazione del recettore porta all'innesco di una complessa via del segnale intracellulare caratterizzata, nelle prime fasi, dalla fosforilazione del LRP5/6 a livello della porzione citoplasmatica e dall'attivazione della proteina Dishevelled (DSH).

Questi eventi sono responsabili della successiva interazione dello stesso LRP5 con la axina, molecola facente parte di un complesso multiproteico in associazione con Adenomatous Polyposis Coli (APC) e Glicogeno Sintasi Kinasi-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ).

In assenza del segnale Wnt, questo complesso è responsabile della fosforilazione e della conseguente degradazione proteasomica della  $\beta$ catenina una proteina multifunzionale che agisce nel nucleo come fattore di trascrizione e a livello della membrana plasmatica come modulatore dell'adesione cellulare.

L'attivazione della via di Wnt provoca la distruzione del complesso APC/Axina/GSK-3 $\beta$  con conseguente mancata degradazione ed accumulo della  $\beta$ catenina.

Questa molecola è così in grado di traslocare nel nucleo cellulare ove, interagendo con fattori di trascrizione della famiglia dei T-Cell Factors (TCF) o dei Lymphoid Enhancer Factors (LEF), modula l'espressione di numerosi geni bersaglio.

La via Wnt/ $\beta$ catenina ha un ruolo centrale in numerosi processi embriogenetici comprendenti lo sviluppo del sistema scheletrico, della placenta, di cuore, reni, polmoni e del tratto riproduttivo.

Numerose sono le evidenze che supportano il suo ruolo anche nell'ambito del neurosviluppo.

Componenti della via "classica" intervengono infatti nel controllo della proliferazione e della differenziazione dei neuroprogenitori all'interno della corteccia, nella regolazione della maturazione assonale nel cervelletto e nello sviluppo della funzione e della plasticità sinaptiche nei neuroni ippocampali.

In particolare, la modulazione della plasticità sinaptica da parte della via di Wnt sembra derivare dall'aumentata attività della  $\beta$ catenina, che ha un ruolo fondamentale nelle interazioni cellulari, e dalla stabilizzazione dei microtubuli assonali.

È stato inoltre recentemente evidenziato come il segnale Wnt intervenga nella regolazione della neurogenesi anche nell'adulto, soprattutto a livello della zona subgranulare dell'ippocampo.

La via Wnt/ $\beta$ catenina riveste un ruolo fondamentale anche nei meccanismi di neuroprotezione, ruolo evidenziato grazie ad esperimenti condotti con il litio (LiCl), il cui effetto neuroprotettivo è stato attribuito all'inibizione dell'enzima GSK-3 $\beta$  elemento centrale di tale via cellulare.

A livello extracellulare sono presenti degli antagonisti della via di Wnt, le proteine della famiglia Dickkopf (Dkk), che antagonizzano la via Wnt/ $\beta$ catenina interagendo con il corecettore LRP5/6 e promuovendone l'endocitosi e dunque la rimozione dalla membrana plasmatica.

La famiglia Dickkopf comprende 4 membri (Dkk-1-4), di cui la proteina più studiata è Dkk-1.

Dkk-1 antagonizza il segnale Wnt formando un complesso ternario con LRP5/6 e con un altro recettore a singolo dominio transmembrana appartenente alla famiglia Kremen (Krm1/2).

Queste interazioni promuovono l'internalizzazione per endocitosi del corecettore LRP5/6. Dkk-1 sembra intervenire nella regolazione di numerosi processi cellulari, prima tra tutti la morte cellulare attraverso l'apoptosi.

Questa sua importante funzione è confermata da numerose evidenze: innanzitutto l'espressione del gene codificante per Dkk-1 è indotta dal p53, il principale sensore di danno al DNA nonché il più importante attivatore del processo apoptotico; inoltre la mutagenesi promossa da agenti come i raggi UV ed i chemioterapici provoca un aumento dell'espressione di tale gene.

È stato riportato che alterazioni nel segnale della via di Wnt sono presenti in patologie cerebrali umane, quali l'autismo, la schizofrenia e la Demenza di Alzheimer.

Infatti, evidenze recenti suggeriscono che la perdita della funzione della via di Wnt sia coinvolta nella fisiopatologia della degenerazione neuronale nella Demenza di Alzheimer.

In particolare, l'antagonista fisiologico Dkk-1 è indotto da p53 e potrebbe quindi rap-

presentare una componente della sequela di eventi che portano alla tossicità neuro-nale in risposta al  $\beta$ -AP.

L'induzione di Dkk-1 previene l'inibizione della GSK-3 $\beta$  da parte di Wnt, facilitando la fosforilazione della proteina tau e la conseguente formazione dei grovigli neurofibrillari nei neuroni che sopravvivono ad una rapida esecuzione di morte apoptotica.

Il  $\beta$ -AP determina in coltura una riduzione dei livelli di  $\beta$ -catenina ed un'induzione della proteina Dkk-1, che provoca una interferenza con il normale funzionamento della via di Wnt.

Di conseguenza, il blocco dei processi che portano alla formazione di Dkk-1 potrebbe rappresentare una nuova strategia neuroprotettiva nella patologia di Alzheimer. Infatti, la stimolazione della via di Wnt o mediante l'aggiunta delle glicoproteine Wnt alle colture o mediante il blocco della funzione di Dkk-1, induce neuroprotezione dalla tossicità indotta dal  $\beta$ -AP.

Lo stesso effetto si ottiene con il litio, inibitore dell'enzima GSK-3 $\beta$  che mima l'attivazione della via di Wnt.

La capacità del litio e della via canonica di Wnt di controllare l'attività della GSK-3 $\beta$  supporterebbero pertanto l'ipotesi che la via di Wnt rappresenti il link tra le due caratteristiche anatomo-patologiche principali della demenza di Alzheimer, le placche senili, prodotte dall'accumulo di  $\beta$ -AP (che interferirebbe con il segnale di Wnt), ed i grovigli neurofibrillari, risultanti dall'iperfosforilazione della proteina tau (un substrato della GSK-3 $\beta$ ).

Secondo l'ipotesi amiloidogena della Demenza di Alzheimer, la produzione di  $\beta$ -AP, ed il suo accumulo nelle placche senili, determinerebbe una serie di eventi che portano alla iperfosforilazione della proteina tau ed alla formazione dei grovigli neurofibrillari.

La capacità del  $\beta$ -AP di indurre l'espressione di Dkk-1 risulterebbe in un'aumentata attività della GSK-3 $\beta$  con conseguente iperfosforilazione della proteina tau.

Infatti, un'interferenza con la funzione di Dkk-1 è in grado, in colture neuronali, di frenare la formazione da parte del  $\beta$ -AP dei filamenti PHF (Paired Helical Filaments), forme di aggregazione della proteina tau iperfosforilata.

Oltre ad essere implicata nella Demenza di Alzheimer, un malfunzionamento della via di Wnt è stato anche osservato in modelli cellulari di Malattia di Huntington, dove la mutazione causa ridotti livelli di  $\beta$ -catenina ed un'alterazione della trascrizione mediata da TCF, e dove l'iperespressione della  $\beta$ -catenina risulta in protezione nei confronti della mutazione.

Tutto ciò suggerisce che approcci farmacologici mirati a modulare positivamente la via canonica di Wnt potrebbero apportare benefici nel trattamento delle patologie neurodegenerative del sistema nervoso centrale.

## QUANDO E COME INIZIARE IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON? INIZIARE SUBITO

**Fabrizio Stocchi**

*Dipartimento di Neurologia, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma*

La Malattia di Parkinson è una patologia cronica degenerativa ad andamento ingravescente caratterizzata da tremore a riposo, rigidità e bradicinesia.

Tali sintomi sono dovuti alla degenerazione e alla successiva perdita dei neuroni dopaminergici nella *substantia nigra* con conseguente riduzione nell'abilità, da parte del cervello, di produrre, immagazzinare e regolare il rilascio di dopamina neurotrasmettitore essenziale nel controllo delle funzioni motorie.

Con il progredire della malattia si assiste alla comparsa di altri sintomi legati alla degenerazione non solo delle vie dopaminergiche ma anche di vie non dopaminergiche.

La velocità di progressione della malattia è più elevata nelle fasi iniziali come è evidenziato dal decremento di 8-10 punti al punteggio totale della UPDRS a cui si assiste nel primo anno di malattia.

Si capisce pertanto come qualsiasi intervento farmacologico effettuato in tale periodo si riveli cruciale nel determinare o modificare il rate di progressione della Malattia di Parkinson.

Oggi si discute molto sulla opportunità di iniziare il trattamento farmacologico e in particolare la terapia con levodopa non appena la malattia si manifesti.

Finora le linee guida sul trattamento nella Malattia di Parkinson raccomandavano di ritardare ogni tipo di intervento farmacologico fino a quando i sintomi motori non erano tali da limitare la funzionalità del paziente.

Si cercava in questo modo di proteggere il paziente dalla comparsa di effetti collaterali non necessari data la scarsa gravità dei sintomi e soprattutto di ritardare l'insorgenza delle complicanze motorie correlate all'uso di levodopa.

Si pensava inoltre che i pazienti che avessero ritardato il più possibile l'inizio del trattamento potessero, una volta iniziata la terapia, avere una risposta più duratura. Tutt'oggi è questa la linea di trattamento più seguita anche se non ci sono evidenze scientifiche a supportarla.

L'inizio dei sintomi nella Malattia di Parkinson è associato ad una serie di cambiamenti funzionali che si verificano nei circuiti dei Gangli della Base e nelle loro proiezioni.

La deplezione di dopamina causa un aumento della attività del Nucleo Subtalamico (STN) (che invia impulsi alla parte interna del globo pallido e alla pars reticolata della *substantia nigra* attraverso connessioni a carattere eccitatorio) e della attività eccitatoria corticostriatale.

Tenendo presente che la denervazione nella Malattia di Parkinson comincia approssimativamente 6 anni prima della comparsa dei sintomi, si vede come i gangli della base abbiano una grande capacità di sopperire ai sempre più bassi livelli di dopamina attivando meccanismi compensatori.

Recentemente A. Schapira e J. Obeso hanno ipotizzato che un precoce ripristino dei fisiologici meccanismi insiti ai gangli della base potesse coadiuvare i meccanismi compensatori attuati e ritardare il più possibile quelle modificazioni irreversibili dei circuiti che sono alla base della progressione della malattia di Parkinson.

Questa ipotesi potrebbe spiegare i risultati dello studio Elledopa e della rasagilina delayed start trial.

Infatti nello studio Elledopa i pazienti trattati con placebo mostravano una gravità di malattia maggiore rispetto ai pazienti trattati con L-dopa anche dopo due settimane di wash out dal farmaco.

Nello studio rasagilina i pazienti che avevano ricevuto subito il farmaco continuavano ad avere una minore gravità di malattia verso i pazienti trattati per sei mesi con placebo.

Si potrebbe obiettare che due settimane non siano sufficienti ad escludere un protrarsi dell'effetto della risposta a lunga durata della levodopa e che la rasagilina abbia un effetto neuroprotettivo.

Un altro studio però ha dato risultati simili ma confermati da un follow-up molto lungo. Pahlagen et al hanno infatti riportato uno studio dove la selegilina ritardava l'introduzione della levodopa rispetto al placebo.

Il follow-up a 78 mesi, quando ormai tutti i pazienti prendevano levodopa, mostrava una significativa differenza in favore dei pazienti che avevano iniziato con la selegilina.

L'ipotesi che i farmaci possano avere un precoce effetto compensatorio rimane tuttavia affascinante e potrebbe a mio avviso portare a riconsiderare la tradizionale idea di procrastinare il più possibile l'inizio di ogni trattamento farmacologico.

Riguardo l'utilizzo della levodopa vanno anche riconsiderate le sue modalità di somministrazione.

Nonostante il trattamento con levodopa sia estremamente efficace il suo utilizzo o meglio l'utilizzo cronico delle sue classiche formulazioni è stato associato alla comparsa di complicazioni motorie come le fluttuazioni e i movimenti involontari.

Nelle fasi precoci della Malattia di Parkinson l'ampia finestra terapeutica garantisce un ottimale controllo della sintomatologia da parte della Levodopa senza presenza di complicazioni motorie.

Nonostante l'entità del beneficio clinico si ripeta ad ogni somministrazione, le formulazioni standard di levodopa non sono in grado di ripristinare il normale output dei gangli della base.

La somministrazione esogena di ripetute dosi di levodopa, con formulazioni a breve emivita (circa 60-90 minuti), determina ampie e incontrollate oscillazioni dei livelli striatali di Dopamina.

Tali oscillazioni aumentano con il progredire della malattia a causa della progressiva perdita dei terminali dopaminergici striatali e della loro capacità di compensare le fluttuazioni dei livelli plasmatici di levodopa.

Tali fluttuazioni si riflettono in una stimolazione intermittente dei recettori dopaminergici che sono esposti a concentrazioni di dopamina estremamente variabili.

Tale tipo di stimolazione, detta pulsatile, contribuisce alla ulteriore destabilizzazione dei circuiti dei gangli della base portando alla comparsa delle fluttuazioni motorie.

E' stato proposto che la terapia con farmaci dopaminergici che assicurino una più continua e meno pulsatile stimolazione dei recettori dopaminergici possa ridurre il rischio e/o procrastinare l'esordio delle complicanze motorie.

Nella pratica clinica l'importanza della stimolazione dopaminergica continua è stata validata da studi con L-dopa e farmaci Da agonisti (apomorfina e lisuride) somministrati in infusione continua.

Tali studi hanno dimostrato la loro efficacia nel controllare i sintomi parkinsoniani con un'importante riduzione della gravità e della durata delle discinesie.

E' noto che con il progredire della malattia diventa sempre più difficoltoso individuare una dose di levodopa tale da produrre un adeguato controllo dei sintomi parkinsoniani senza indurre discinesie di picco.

I pazienti in questo stadio di malattia alternano periodi di ON con discinesie a periodi di OFF in cui predominano i sintomi parkinsoniani.

In una fase successiva le fluttuazioni motorie rispecchiano fedelmente il profilo plasmatico della levodopa, suggerendo l'ipotesi che la loro comparsa correli con la farmacocinetica della levodopa.

Tenendo presente questa considerazione l'obiettivo più importante di una terapia cronica con levodopa è quello di aumentare la biodisponibilità del farmaco incrementando l'effetto sintomatico di ogni singola dose senza indurre la comparsa di discinesie.

Le oscillazioni dei livelli plasmatici di levodopa sono più evidenti quando il farmaco viene somministrato a lunghi intervalli di tempo tra le dosi e quindi il classico schema composto da tre dosi giornaliere produce una serie di picchi e di cadute.

Invece di una ideale stimolazione continua dei recettori dopaminergici si ottiene così

una stimolazione pulsatile con esposizione dei recettori a livelli ora alti e ora bassi di dopamina.

Il modo migliore di assicurare una stimolazione dopaminergica continua rimane quindi quello di estendere l'emivita di ogni singola dose orale di L-dopa e di ridurre l'intervallo fra le dosi.

Noi abbiamo recentemente dimostrato che l'infusione intraduodenale di L-dopa induce una significativa riduzione delle ore di off giornaliere e delle discinesie rispetto alla somministrazione di ripetute dosi orali di levodopa.

In questo studio è stata anche valutata la farmacocinetica della levodopa basale, quando i pazienti erano in terapia con L-dopa orale e presentavano vistose fluttuazioni della risposta motoria e dopo sei mesi dall'inizio del trattamento infusionale.

I risultati suggeriscono che l'infusione continua di levodopa potrebbe prevenire la comparsa di complicanze motorie mediante l'eliminazione delle fluttuazioni dei livelli plasmatici di farmaco.

Contrariamente a quanto pensato (dosi più elevate sono associate ad aumentato rischio di complicanze motorie), nei pazienti trattati con infusione l'area sotto la curva (AUC) per la levodopa era significativamente più alta nonostante la ridotta percentuale di complicanze motorie.

Questo suggerisce ancora una volta che è come la levodopa viene somministrata e non la dose assoluta di farmaco a determinare l'insorgenza di complicanze motorie. Questi studi suggeriscono che lo sviluppo di una formulazione orale di L-dopa in grado di simulare il profilo farmacocinetico ottenuto con l'infusione potrebbe produrre gli stessi vantaggi e limitare l'insorgenza delle complicanze motorie.

Su questa ipotesi si basa uno studio internazionale su pazienti iniziali (STRIDE-PD) che ha come obiettivo quello di confrontare formulazioni standard di levodopa con formulazioni di levodopa più entacapone.

L'idea è che l'emivita più lunga di levodopa più entacapone, così come avviene nell'animale da esperimento, possa limitare l'insorgenza delle discinesie.

Riassumendo, i recenti dati scientifici ottenuti sono in favore di terapie che mimino la stimolazione continua con l'obiettivo di ritardare l'insorgenza di complicazioni motorie.

Per questo è preferibile una formulazione orale di levodopa che sia in grado di assicurare dei livelli plasmatici di farmaco più prolungati e più brevi intervalli fra le dosi. Inoltre va anche riconsiderata l'idea che nelle fasi iniziali di malattia sia vietata qualsiasi formulazione di levodopa.

L'obiettivo della terapia infatti deve essere quello di assicurare un ottimale compenso terapeutico evitando di accelerare la comparsa di complicanze motorie.

In conclusione si può affermare che a 40 anni dall'introduzione in terapia della levodopa si sa ancora molto poco su come e quando iniziare il trattamento con tale farmaco che resta quello fondamentale ed insostituibile nel trattamento della malattia di Parkinson.

## QUANDO E COME INIZIARE IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON? RITARDARE L'INIZIO

**Mario Zappia**

*Università di Catania*

Il trattamento farmacologico della malattia di Parkinson (MP) mira essenzialmente a curare i sintomi della malattia.

Non si è ancora riusciti, infatti, a individuare farmaci in grado di modificare sensibilmente il decorso clinico e capaci, quindi, di fare guarire dalla MP.

Attualmente, i farmaci principalmente impiegati sono la L-dopa e i dopaminoagonisti; altri farmaci, usati soprattutto in passato come gli anticolinergici e l'amantadina, o di recente introduzione come gli inibitori delle catecol-O-metiltrasferasi (COMT), vengono oggi utilizzati limitatamente a situazioni particolari e, in ogni caso, non come farmaci di prima scelta.

La L-dopa, dopo oltre 40 anni dalla sua introduzione nella pratica clinica, rimane il miglior farmaco per il trattamento sintomatico della MP.

Nel corso di questi anni sono emersi vantaggi indiscutibili legati all'uso del farmaco, in quanto grazie alla riduzione della disabilità motoria conseguente al trattamento, si è osservato non solo un miglioramento della qualità della vita dei pazienti parkinsoniani, ma anche una riduzione del tasso di mortalità che, in epoca antecedente all'uso del farmaco, era tre volte superiore rispetto alla popolazione generale.

Tuttavia, dopo i primi anni di trattamento, l'uso della L-dopa è complicato dalla comparsa di importanti effetti motori sfavorevoli, quali le fluttuazioni motorie (effetti di fine dose e fenomeni "on-off") e le discinesie indotte dal farmaco.

Proprio per evitare la comparsa di tali complicanze, nei decenni passati si è molto discusso su quando iniziare a utilizzare il farmaco (precocemente o tardivamente rispetto alla comparsa dei sintomi) e su come usare il farmaco (basse o alte dosi e preparazioni a lento rilascio).

In questi ultimi anni, sono state sperimentate modalità innovative di somministrazione della L-dopa, cercando di sfruttare la cosiddetta "long-duration response" al farmaco. Questa risposta, che consiste in un miglioramento della disabilità motoria conseguente al trattamento prolungato e indipendente dalle singole somministrazioni del farmaco, permette un benessere clinico sostenuto.

E' stato osservato che è possibile ottenere una "long-duration response" ottimale somministrando la L-dopa con lunghi intervalli tra dosi consecutive del farmaco, adattati alle caratteristiche individuali dei pazienti.

Nella maggior parte dei pazienti con malattia in fase iniziale, l'intervallo interdose utile per il raggiungimento di una "long-duration response" ottimale è 24 ore.

La risposta così ottenuta è superiore a quella osservata dopo un trattamento convenzionale, in cui la L-dopa viene somministrata in dosi frazionate pluriquotidiane; non è tuttavia ancora noto se tali modalità di somministrazione con lunghi intervalli interdose siano in grado di ritardare la comparsa delle complicanze motorie osservate con la somministrazione pluriquotidiana del farmaco.

I farmaci dopaminoagonisti furono introdotti inizialmente come terapia di supporto alla L-dopa per il trattamento delle fluttuazioni motorie.

Sono farmaci che agiscono come agonisti dei recettori dopaminergici e sono sia di tipo ergolinico (bromocriptina, diidroergocriptina, lisuride, pergolide e cabergolina) che di tipo non-ergolinico (apomorfina, piribedil, ropinirolo e pramipexolo).

I derivati ergolinici agiscono prevalentemente sui recettori D1 e D2, mentre i derivati non-ergolinici, soprattutto il ropinirolo e il pramipexolo, agiscono prevalentemente sui recettori D2 e D3.

Le caratteristiche farmacocinetiche dei vari dopaminoagonisti sono abbastanza simili,



tranne che per la cabergolina che possiede una più lunga emivita plasmatica rispetto agli altri farmaci.

L'interesse attuale per alcuni di questi farmaci deriva da recenti studi comparativi in monoterapia (dopaminoagonista verso L-dopa), in cui è stato evidenziato che i pazienti trattati inizialmente con un farmaco dopaminoagonista (ropinirolo, pramipexolo, cabergolina o pergolide) svilupparono minori complicanze motorie (fluttuazioni e, soprattutto, discinesie) rispetto ai pazienti trattati con L-dopa.

Di contro, va osservato che i pazienti in monoterapia con dopaminoagonista presentavano una maggiore disabilità motoria e una maggiore frequenza di effetti collaterali (nausea, sonnolenza, allucinazioni, etc.).

Tra le indicazioni all'uso dei farmaci dopaminoagonisti, un settore particolare di impiego è quello per cui viene utilizzata l'apomorfina.

Infatti, questo farmaco, grazie alla sua marcata rapidità d'azione, può essere somministrato per via sottocutanea in pazienti con gravi fluttuazioni motorie per revertire rapidamente una condizione di blocco motorio; in questi pazienti, inoltre, l'apomorfina può anche essere somministrata per infusione continua tramite una pompa, permettendo così un benessere prolungato per tutto l'arco della giornata.

Attualmente, un problema molto dibattuto riguarda la modalità di trattamento iniziale della MP.

Infatti, posto che la L-dopa esercita un migliore effetto sintomatico, pur essendo gravata a lungo termine dalla comparsa delle complicanze motorie, e che i farmaci dopaminoagonisti sono meno efficaci, ma procurano effetti motori sfavorevoli in misura ridotta rispetto alla L-dopa, l'opzione terapeutica attuale è se sia meglio iniziare a trattare un paziente in monoterapia con L-dopa piuttosto che con farmaci dopaminoagonisti.

A tal riguardo, le linee guida per il trattamento farmacologico della MP suggeriscono che le variabili da prendere in considerazione per tale decisione sono:

1) età del paziente (ed eventualmente stato cognitivo);

2) richieste funzionali del paziente.

Per cui, nel caso di un paziente giovane, sarebbe meglio iniziare a utilizzare un farmaco dopaminoagonista in monoterapia, con lo scopo di ritardare la comparsa delle complicanze motorie.

Viceversa, è consigliabile iniziare a trattare con L-dopa qualora la richiesta funzionale del paziente giovane dovesse essere elevata (attività lavorativa o altre esigenze particolari), come pure nel caso di un paziente anziano o di un paziente con decadimento cognitivo, in cui l'uso dei farmaci dopaminoagonisti potrebbe essere controindicato.

L'obiettivo terapeutico del trattamento monofarmacologico, sia con L-dopa che con un farmaco dopaminoagonista, è il raggiungimento di una condizione di stabilità clinica, non gravata da importanti effetti collaterali.

La terapia associativa di un dopaminoagonista e di L-dopa viene consigliata qualora la monoterapia non dovesse essere più efficace da sola nel procurare un benessere clinico soddisfacente.

# APATIA NELLA MALATTIA DI PARKINSON ED I DISORDINI CORRELATI

**Thomas N. Chase**

Washington, DC, U.S.A.

## Introduzione

L'apatia è stata spesso considerata una condizione piuttosto vaga ed innocua, per lo più caratterizzata da perdita di interesse ed emozioni.

Qualche volta il termine è utilizzato per indicare indolenza e pigrizia, ma con l'aumentato interesse degli ultimi anni nei confronti del disturbo, la condizione è stata inquadrata in maniera più analitica.

Sia i sintomi che la sindrome apatica vengono attualmente considerati come una significativa riduzione della motivazione (1).

Pertanto, è stato suggerito l'utilizzo del termine "sindrome dismotivazionale" per indicare tale condizione.

L'apatia così si presenta come una riduzione di volontà e perdita di comportamenti finalizzati (2-4).

Una perdita di motivazione dovuta ai disturbi dell'intelletto, delle emozioni o dei livelli di coscienza caratterizza i sintomi dell'apatia, al contrario la sindrome apatica è definita come una perdita motivazionale non attribuibile a distress emozionali, decadimento cognitivo o riduzione dei livelli di coscienza.

Il mutismo acinetico è l'estrema manifestazione dell'apatia, che arriva al punto di condurre l'individuo all'immobilità ed al mutismo.

Il meno utilizzato termine abulia si sovrappone all'apatia, sebbene sia spesso adottato per enfatizzare una perdita di spontaneità ed iniziativa.

Nella diagnosi differenziale della sindrome apatica devono essere considerati: l'acinesia, la demenza, la depressione, l'anedonia e la fatica cronica.

## Prevalenza

L'apatia è probabilmente la più frequente alterazione comportamentale che insorge in pazienti con patologie cerebrali.

Essa è si manifesta in un'ampia varietà di disfunzioni del S.N.C., incluse condizioni psichiatriche quali la depressione e la schizofrenia, nelle patologie neurodegenerative quali la malattia Alzheimer e la malattia di Parkinson (PD), negli insulti vascolari quali lo stroke e i traumatismi, in alcune forme infettive e in alcune neoplasie cerebrali.

Per ogni singola patologia la prevalenza dell'apatia riportata in letteratura varia ampiamente, indice delle differenze di alcuni fattori quali i criteri diagnostici, la severità e gli strumenti valutativi utilizzati.

L'apatia si presenta spesso in pazienti con malattie neurodegenerative, specialmente in quelle che colpiscono la corteccia celebrale e i nuclei della base.

Per esempio l'apatia insorge in circa 20-50 % dei pazienti parkinsoniani (5,9).

Sebbene sia associata frequentemente alla depressione, non è raro che l'apatia si presenti come unica sintomatologia (7).

Inoltre, i pazienti parkinsoniani con gradi severi di apatia tendono a sviluppare più facilmente depressione o ansia rispetto a coloro che presentano il disturbo in forma più attenuata. Al contrario esiste una correlazione positiva tra i punteggi di apatia e le performance dei test di funzione esecutiva (5,9).

Nei pazienti con parkinson-demenza l'apatia è stata riportata con una maggiore frequenza rispetto a quelli con un decadimento cognitivo di grado moderato.

Vi è fondamentalmente un'indipendenza tra i livelli di apatia e la gravità dei sintomi motori.

L'apatia è stata frequentemente riportata anche in concomitanza di altri disturbi neurodegenerativi che colpiscono i nuclei della base, quali la Paralisi Sopranucleare Progressiva, la Degenerazione Cortico-Basale e la malattia di Huntington (10,11). Circa il 50% (range da 32 a 88) degli individui affetti da malattia di Alzheimer manifestano apatia (12,13).

Essa, per lo più, insorge nei pazienti che presentano una maggiore compromissione dal punto di vista cognitivo e globale.

E' inoltre riportato un valore medio di circa il 75% (range da 38 a 95) in relazione alle demenze (includendo la Frontotemporale, la Demenza a Corpi di Lewy e la Demenza Vascolare) e al decadimento cognitivo di grado moderato (14,15).

L'apatia insorge frequentemente anche in pazienti con stroke e trauma cranico.

Nei pazienti con stroke è riportata una prevalenza di circa il 35% (16,17) e risulta una comune complicanza anche dei traumatismi cerebrali, nei quali la percentuale si aggira intorno al 50% degli adulti (18).

I deficit cognitivi, adducibili a disfunzioni frontali che includono una compromissione delle performance di alcuni test basati su aspetti mnemonici e funzioni esecutive, presentano, anche in questo caso, una stretta correlazione con il grado di severità della condizione.

Nelle patologie psichiatriche è stato riportato che l'apatia affligge dal 19 all'88% degli individui con diagnosi di depressione maggiore, colpendo in maggior misura pazienti anziani con un decadimento delle funzioni esecutive (19,20).

In alcuni casi il trattamento standard (SSRI) è stato considerato un possibile fattore causale o di esacerbazione della sintomatologia, mentre in altri casi l'apatia sembra essere slatentizzata dall'utilizzo della terapia antidepressiva (21,22).

L'apatia rientra tra la sintomatologia negativa dei pazienti con schizofrenia, colpendo circa la metà (23,24).

Sebbene non sia strettamente correlata alla severità dei sintomi positivi, l'apatia sembra essere il sintomo più importante dal punto di vista prognostico.

Inoltre l'apatia è frequentemente riportata in pazienti con infezioni cerebrali (in particolare HIV, PML e HSV), tumori e sclerosi multipla, così come in coloro che abusano di droghe, in particolar modo marijuana, cocaina e metamfetamine (25-27).

Uno studio sull'encefalopatie post-anossiche suggerisce che la sintomatologia si manifesta in circa l'80% dei pazienti (28).

Recenti studi indicano la possibile esistenza di una forma idiopatica (soprattutto in adolescenti o in anziani sani) senza nessuna condizione patologica associata (29-31).

Basandosi sui dati pubblicati in letteratura è stato stimato che l'apatia affligge circa 10 milioni di individui nei soli Stati Uniti.

## Conseguenze funzionali e decorso clinico

Numerosi studi documentano il profondo e deleterio impatto che l'apatia può avere dal punto di vista sociale e occupazionale, inclusa un'importante perdita di interesse nella cura personale.

Nella malattia di Parkinson essa può limitare l'efficacia del trattamento farmacologico e portare ad un aumento della disabilità e di conseguenza un peggioramento della qualità della vita (6,32).

L'apatia può inoltre essere un importante fonte di stress per il caregiver, così da rappresentare un problema non per il solo paziente (8,33).

Per di più, studi sulla malattia di Alzheimer, hanno evidenziato l'associazione tra l'apatia e le limitazioni nelle attività della vita quotidiana, misurate attraverso *Activities of Daily Living Quality of Life Scales* (34).

L'apatia è stata individuata negli individui schizofrenici come parametro funzionale indipendente di *outcome*; in quanto correlata ad una bassa compliance del paziente e ad uno scarso beneficio del trattamento(23).

La condizione è, tra l'altro, considerata un contributo alla disabilità funzionale anche nelle altre patologie in cui è frequentemente riportata (10,35).

Quando presente, l'apatia può influenzare negativamente tutte le sei attività base

della vita quotidiana come vestirsi, lavarsi, camminare, mangiare, spostarsi, andare in bagno (36).

In definitiva, data l'influenza negativa dell'apatia sia sull'outcome che sulla risposta al trattamento, essa rappresenta un problema di rilevanza sociale.

Il decorso clinico dell'apatia non è stato ancora chiaramente definito; presumibilmente la durata dei sintomi riflette la natura della patologia sottostante.

Quando insorge in pazienti con patologie a carattere progressivo, l'apatia può divenire cronica.

A conferma di ciò si è osservato che, nei pazienti parkinsoniani, il punteggio di apatia peggiora moderatamente in circa tre anni (37), così come si è rilevato, da uno studio longitudinale, un peggioramento del grado di apatia in circa 33 mesi nei pazienti con malattia di Alzheimer (38).

Si ritiene inoltre che, in coloro che presentano segni di schizofrenia, possano essere presenti forme croniche di apatia, sebbene di intensità variabile in relazione alle fluttuazioni della sintomatologia psichiatrica (39).

Al contrario, dall'osservazione dei pazienti affetti da apatia post-stroke, si è osservato una tendenza al miglioramento della sintomatologia, contestualmente alla riduzione del deficit motorio.

L'affermazione può essere estesa anche ad altre condizioni potenzialmente reversibili o alle condizioni relapsing-remitting, quali le infezioni del sistema nervoso centrale e le patologie demielinizzanti.

## **Aspetti neuropsicologici concomitanti**

Gli usuali strumenti valutativi delle funzioni attentive e cognitive, come il Mini Mental State Examination, non risultano essere molto sensibili per individuare alterazione delle funzioni frontali e spesso mostrano solo minimi cambiamenti nei pazienti apatici (20).

Al contrario i test neuro-psicologici esplorano la funzionalità del lobo frontale rivelano specifiche alterazioni (5,20,40).

Per esempio, i pazienti parkinsoniani apatici presentano punteggi relativamente più bassi nei trials di fluenza verbale, digit span e Busche Selective Reminding test (41).

Allo stesso modo i pazienti affetti da malattia di Alzheimer con apatia hanno riportato punteggi più bassi nei test di funzione esecutiva (WAIS-R Digit Symbol, Trail-Making, Stroop Color Interference Test) se comparati a pazienti che non presentavano tale condizione, mentre le valutazioni psicologiche non dipendenti dalle funzioni esecutive non presentavano alcuna correlazione con il grado di apatia (42).

Uno studio effettuato su pazienti con traumi cerebrali ha mostrato che la severità dell'apatia si correla con una diminuzione delle performance di acquisizione e di memoria, nella velocità psicomotoria e nei test di funzioni esecutive.

L'apatia e altri sintomi negativi negli schizofrenici e nei pazienti anziani depressi, è strettamente correlata con determinate misure di funzionalità verbale e non verbale (20,43).

Chiaramente, la maggior parte degli aspetti neuropsicologici associati all'apatia riflettono un'alterazione della funzionalità del lobo frontale.

## **Localizzazione cerebrali e circuiti**

L'apatia è attualmente considerata come un sintomo che riflette un danno dei circuiti cerebrali frontali-subcorticali (3,4,44).

Più spesso le neuroimmagini e la valutazione autoptica hanno individuato un'alterazione strutturale e/o un cambiamento funzionale in determinate regioni del lobo frontale, del giro del cingolo e dei gangli della base.

In 5 studi, circa il 61% dei pazienti che presentavano una lesione focale localizzata a livello del lobo frontale, manifestavano apatia.

Gli individui con lesioni a carico dei gangli della base avevano una più bassa prevalenza di apatia (circa il 40%) (4,44,45).

In quest'ultimo gruppo, danni al nucleo caudato, al segmento interno del globo palli-

do e al nucleo mediale dorsale del talamo, che compromettono le regioni associative e limbiche interconnesse alla corteccia prefrontale, sono risultate più frequentemente correlate ad un deficit dei comportamenti finalizzati.

Uno studio con Tomografia ad Emissione di Positroni in pazienti parkinsoniani, con marker per il trasportatore della dopamina e della noradrenalina, ha mostrato una correlazione inversa tra il grado di severità dell'apatia e il binding a livello dello striato ventrale (46).

Gli studi clinico patologici nella malattia di Alzheimer hanno riportato una correlazione positiva tra l'apatia e la densità degli aggregati neurofibrillari nel giro del cingolo anteriore (47).

Queste conclusioni sono supportate dai risultati ottenuti nella maggior parte degli studi effettuati con tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone e PET, che hanno registrato un interessamento bilaterale della corteccia orbito-frontale e una meno consistente riduzione di attività nella corteccia temporale e nella porzione mediale del talamo (48,49).

E' stata inoltre individuata, attraverso gli studi PET, una caratteristica riduzione del metabolismo orbito-frontale in individui apatici con demenza Frontotemporale (44). Una valutazione dei pazienti apatici dovuta a lesioni ischemiche subcorticali hanno rilevato una riduzione del flusso cerebrale, mediante l'utilizzo di Xenon-133 per via inalatoria, nelle regioni frontali e temporali anteriori (55).

La risonanza magnetica in pazienti geriatrici con depressione maggiore ha mostrato un grado di apatia relazionato alla perdita di volume della sostanza grigia nell'area del cingolo anteriore di destra (51), mentre in pazienti schizofrenici con un alto grado di apatia si è riscontrata una riduzione bilaterale del volume del lobo frontale, se comparati a pazienti con un grado più basso o a controlli sani (52).

Dal perfezionamento degli studi clinici osservazionali, così come degli studi comportamentali su modelli animali (53-57), si è rafforzata l'ipotesi che una disfunzione del sistema frontale subcorticale possa essere alla base dell'insorgenza dell'apatia. Pertanto lesioni focali (ad esempio stroke), così come processi neurodegenerativi diffusi (malattia di Alzheimer), o ancora alterazioni della sostanza bianca (Sclerosi Multipla) o della sostanza grigia (malattia di Parkinson) o anche disturbi funzionali (schizofrenia) possono dare origine a comportamenti dismotivazionali, una volta che sono interessate porzioni del sistema frontale subcorticale.

Inoltre, la possibilità di un interessamento isolato del giro frontale subcorticale ha condotto all'ipotesi che le sindromi apatiche possano essere suddivise in differenti sottotipi (4).

I circuiti alla base dei comportamenti finalizzati sono stati spesso considerati derivanti dalla combinazione di specifiche regioni deputate al comportamento come l'ipotalamo o in generale i sistemi che decorrono dal mesencefalo al proencefalo e includendo importanti componenti di diversi pathways frontali-subcorticali (2).

Di fatto, i circuiti frontali sottocorticali costituiscono una complessa struttura che può, in parte, spiegare l'anatomia, la biochimica e la farmacologia del comportamento. I tre sistemi principali relazionati al comportamento originano dalla corteccia prefrontale dorsolaterale, dalla corteccia orbito-frontale e dalla porzione anteriore della corteccia del cingolo.

Specifici marker comportamentali associati a questi circuiti sono: le disfunzioni esecutive (circuitto dorsolaterale prefrontale-subcorticale), disinibizione e disturbi ossessivo-compulsivi (circuitto orbitofrontale-subcorticale) e apatia (circuitto medialefrontale-subcorticale) (58).

Le attività di PCP, LSD, antidepressivi serotoninergici, ansiolitici, sedativi ipnotici, antipsicotici ed etanolo possono essere almeno parzialmente mediati dalla trasmissione di sistemi che comprendono il circuito frontale-subcorticale.

I sistemi neurotrasmettitoriali, che attualmente sembrerebbero essere alla base dei comportamenti motivazionali e pertanto implicati non solo nell'insorgenza dell'apatia, ma anche negli effetti farmacologici di queste sostanze da abuso, includerebbero i pathways catecolaminergici, ed in particolare il sistema dopaminergico mesolimbico, così come le proiezioni alla corteccia prefrontale e i gangli della base, con coinvolgimento di neuroni serotoninergici e colinergici (59).

Il trattamento dell'apatia potrebbe così essere rappresentato da farmaci che possano modificare l'assetto di uno o più di questi sistemi.

## Tattamento

Diverse evidenze scientifiche cliniche e precliniche supportano attualmente l'ipotesi secondo la quale la sindrome apatica derivi dalla disfunzione dei sistemi di proiezione fronto-subcorticali, ed in particolar modo dei sistemi monoaminergici e/o colinergici, e che, di solito, insorge in concomitanza ad una varietà di processi patologici neurologici e psichiatrici.

In questi termini l'apatia potrebbe essere target di un razionale intervento farmacologico, in relazione al grado ed al differente sottotipo, potrebbe giovare di uno o più approcci terapeutici.

Attualmente non esiste un intervento medico approvato e nessun farmaco in uso presenta prove di sicura efficacia.

Gli agenti farmacologici più frequentemente utilizzati (off-label) nei pazienti apatici include: farmaci dopaminergici antiparkinsoniani, inibitori dell'acetilcolinesterasi usati nella malattia di Alzheimer, antipsicotici atipici utilizzati nella schizofrenia e psicostimolanti.

La maggior parte dei lavori pubblicati in merito all'efficacia di questi farmaci come terapia per l'apatia, sono risultati limitati ed inconcludenti.

Nella malattia di Parkinson, la terapia dopaminergica e l'utilizzo dell'amantadina ha avuto un certo grado di successo nel trattamento della coesistente apatia (7,60,61).

Allo stesso modo, in qualche trial clinico è emerso che l'apatia nella malattia di Alzheimer possa beneficiare, sebbene modestamente, di farmaci quali la metrifonato, la tacrina, la galantamina, il donezepil, la rivastigmina o la memantina (62,63).

Gli antipsicotici atipici somministrati a pazienti schizofrenici (Clozapina da sola o in associazione con mirtazapina, risperidone, olanzapina) così come alcuni antidepressivi (bupropione) e psicostimolanti (amfetamina, metilfenidato e modafinil) somministrati ai pazienti apatici in una varietà di patologie del SNC, si sono anch'essi dimostrati di una certa efficacia nel trattamento dei sintomi apatici(64-67).

La strutturazione di un approccio razionale per un trattamento adeguato dell'apatia deve essere impostato sulla base degli studi sui componenti, sui circuiti e sulla neurobiochimica dei comportamenti finalizzati effettuati su uomini ed animali.

I sistemi implicati nella patogenesi dell'apatia includono acetilcolina e dopamina, così come norepinefrina, serotonina e glutammato; tutti questi neurotrasmettitori rientrano nei pathways che connettono la corteccia frontale con altre strutture corticali e subcorticali.

I farmaci attivi su modelli animali o quelli utilizzati in pazienti che manifestano questa patologia coinvolgono uno o più di questi sistemi neurotrasmettitoriali.

Sebbene nessun modello preclinico si è dimostrato valido per mimare le manifestazioni cliniche dell'apatia, né tanto meno di prevederne il decorso clinico o la risposta alla terapia, i modelli che presentano un danno al lobo frontale e alterazioni dei comportamenti motivazionali hanno incominciato ad evidenziare qualche elemento ed ad assumere un certo valore (53-57).

Plausibilmente, farmaci attivi su questi modelli potrebbero essere considerati come potenziali candidati per essere valutati clinicamente nel trattamento dell'apatia.

Un nuovo derivato ciclico GABA, nefiracetam, potrebbe essere un esempio farmaceutico di questo tipo (68,69).

Diverse evidenze precliniche indicano che il nefiracetam, che differisce da gli altri racetam-derivati sia per la struttura chimica che per l'attività farmacologica, potrebbe incrementare l'attività colinergica e monoaminergica nella corteccia cerebrale (70,71).

È stato suggerito come meccanismo di azione una funzione inibitoria su subunità di specifiche proteine G che portano all'apertura di specifici canali del Calcio di tipo N e L e all'attivazione della cascata di segnale derivanti dall'adenilato-ciclas(72-74).

Su topi in cui è stato indotto un embolismo unilaterale con l'utilizzo di microsferi, il nefiracetam ha normalizzato le carenze nel metabolismo delle monoamine (catecolamine e serotonina) nelle aree frontali (75).

La somministrazione di nefiracetam ha ripristinato sia la funzione del sistema nervoso,

come evidenziato dall'aumento della perfusione sanguigna cerebrale, che l'utilizzo di glucosio nelle regioni frontali e dei nuclei della base affette (76).

Allo stesso dosaggio, nefiracetam si è rivelato attivo sulle attività comportamentali che presentano una componente motivazionale e che implicano attività interattive nei modelli animali (53,55,56).

Dal punto di vista clinico, in un trial randomizzato che includeva pazienti con lesioni ischemiche, il farmaco si è dimostrato sicuro migliorando l'apatia e le misure funzionali ad essa correlate (77).

Pertanto la sindrome apatica potrebbe essere dovuta almeno in parte a disfunzioni delle proiezioni dei sistemi colinergici e monoaminergici frontali-subcorticali e potrebbe beneficiarsi dell'utilizzo di farmaci, come ad esempio il nefiracetam, che agiscono in maniera selettiva su queste regioni potenziando l'attività di questi sistemi neurotrasmettitoriali.



## BIBLIOGRAFIA

1. Marin RS.  
Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment.  
*Semin Clin Neuropsychiatry*. 1996 Oct;1(4):304-314
2. McAllister TW.  
Apathy. *Semin Clin Neuropsychiatry*.  
2000 Oct;5(4):275-8
3. van Reekum R, Stuss DT, Ostrander L.  
Apathy: why care?  
*J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005 Winter;17(1):7-19
4. Levy R, Dubois B.  
Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits.  
*Cereb Cortex*. 2006 Jul;16(7):916-28
5. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, Frattola L, Appollonio I.  
Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy  
in Parkinson's disease.  
*Mov Disord*. 2002 Mar;17(2):366-71
6. Barbas NR.  
Cognitive, affective, and psychiatric features of Parkinson's disease.  
*Clin Geriatr Med*. 2006 Nov;22(4):773-96, v-vi
7. Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D.  
Dissociating apathy and depression in Parkinson disease.  
*Neurology*. 2006;67:33-8.
8. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, Cummings JL.  
Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia:  
frequency, profile and associated care giver stress.  
*J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:36-42.
9. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destée A, Defebvre L.  
Characteristics of apathy in Parkinson's disease.  
*Mov Disord*. 2007 Apr 30;22(6):778-84.
10. Hamilton JM, Salmon DP, Corey-Bloom J, Gamst A, Paulsen JS,  
Jenkins S, Jacobson MW, Peavy G.  
Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease.  
*J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jan;74(1):120-2.
11. Lauterbach EC.  
The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders.  
*Psychiatr Clin North Am*. 2004 Dec;27(4):801-25.
12. Craig D, Mirakhor A, Hart DJ, McIlroy SP, Passmore AP.  
A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients  
with Alzheimer's disease.  
*Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Jun;13(6):460-8.

13. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME.  
Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease.  
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2005 Summer;17(3):342-9.
14. Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati C, Benoit M, Sarazin M, Legrain S, Dubois B; the PréAL study.  
Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: a one-year follow-up study.  
Clin Neurol Neurosurg. 2006 Dec;108(8):733-6.
15. Galvin JE, Malcom H, Johnson D, Morris JC.  
Personality traits distinguishing dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease.  
Neurology. 2007 May 29;68(22):1895-901.
16. Brodaty H, Sachdev PS, Withall A, Altendorf A, Valenzuela MJ, Lorentz L.  
Frequency and clinical, neuropsychological and neuroimaging correlates of a pathology following stroke - the Sydney Stroke Study.  
Psychol Med. 2005 Dec; 35(12):1707-16.
17. Angelelli P, Paolucci S, Bivona U, Piccardi L, Ciurli P, Cantagallo A, Antonucci G, Fasotti L, Di Santantonio A, Grasso MG, Pizzamiglio L.  
Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study.  
Acta Psychiatr Scand. 2004 Jul;110(1):55-63.
18. Marin RS, Wilkosz PA.  
Disorders of diminished motivation.  
J Head Trauma Rehabil. 2005 Jul-Aug;20(4):377-88.
19. Marin RS, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Reynolds CF.  
Apathy and executive function in depressed elderly.  
J Geriatr Psychiatry Neurol. 2003 Jun;16(2):112-6.
20. Feil D, Razani J, Boone K, Lesser I.  
Apathy and cognitive performance in older adults with depression.  
Int J Geriatr Psychiatry. 2003 Jun;18(6):479-85.
21. Fava M, Graves LM, Benazzi F, Scalia MJ, Iosifescu DV, Alpert JE, Papakostas GI.  
A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment.  
J Clin Psychiatry. 2006 Nov;67(11):1754-9.
22. Wongpakaran N, van Reekum R, Wongpakaran T, Clarke D.  
Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study.  
Ann Gen Psychiatry. 2007 Feb 21;6:7.
23. Kiang M, Christensen BK, Remington G, Kapur S.  
Apathy in schizophrenia: clinical correlates and association with functional outcome.  
Schizophr Res. 2003 Sep 1;63(1-2):79-88.
24. Roth RM, Flashman LA, Saykin AJ, McAllister TW, Vidaver R.  
Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits.  
Am J Psychiatry. 2004 Jan;161(1):157-9.
25. Tate D, Paul RH, Flanigan TP, Tashima K, Nash J, Adair C, Boland R, Cohen RA.  
The impact of apathy and depression on quality of life in patients infected with HIV.  
AIDS Patient Care STDS. 2003 Mar;17(3):115-20.

26. Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Giménez CO, Pérez-García M. Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant, and opioid abuse. *Neuropsychol Rev.* 2004 Mar;14(1):1-41.
27. Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, Harboe E, Omdal R, Aarsland D. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2005 Dec;112(6):463-8.
28. von Cramon DY, Matthes-von Cramon G. Recovery of higher-order cognitive deficits after brain hypoxia or frontomedial vascular lesions. *Appl Neuropsychol.* 1994 Nov;1(1-2):2-7.
29. Tabak I, Ostrega W, Biernacka B, Jodkowska M. (Subjective health complaints and psychological distress in adolescents aged 15-19 years in Poland). *Med Wieku Rozwoj.* 2004 Jul-Sep;8(3 Pt 1):585-94.
30. Fritz S, Speth C, Barbuto JE, Boren A. Exploring relationships between college students' learning styles and motivation. *Psychol Rep.* 2004 Dec;95(3 Pt 1):969-74.
31. Momirović A, Resanović B, Culig J, Herljević I. Mood effects of weather conditions of the Zagreb population, Croatia. *Coll Antropol.* 2005 Dec;29(2):515-8.
32. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(5):784-8.
33. Aalten P, van Valen E, de Vugt ME, Lousberg R, Jolles J, Verhey FR. Awareness and behavioral problems in dementia patients: a prospective study. *Int Psychogeriatr.* 2006 Mar;18(1):3-17.
34. Samus QM, Rosenblatt A, Steele C, Baker A, Harper M, Brandt J, Mayer L, Rabins PV, Lyketsos CG. The association of neuropsychiatric symptoms and environment with quality of life in assisted living residents with dementia. *Gerontologist.* 2005 Oct;45 Spec No 1(1):19-26.
35. Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke.* 1993 Nov;24(11):1625-30.
36. Freels S, Cohen D, Eisdorfer C, Paveza G, Gorelick P, Luchins DJ, Hirschman R, Ashford JW, Levy P, Semla T, et al. Functional status and clinical findings in patients with Alzheimer's disease. *J Gerontol.* 1992 Nov;47(6):M177-82.
37. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, Chabardes S, Foote K, Benabid AL, Pollak P. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Jun;75(6):834-9.

38. Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, Jolles J, Verhey FR. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: findings from the two-year longitudinal Maasbed study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005 Jun;20(6):523-30.
39. Malla AK, Norman RM, Williamson P. Stability of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1993 Nov;38(9):617-21.
40. Boyle PA, Malloy PF, Salloway S, Cahn-Weiner DA, Cohen R, Cummings JL. Executive dysfunction and apathy predict functional impairment in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003 Mar-Apr;11(2):214-21.
41. Weintraub D, Moberg PJ, Culbertson WC, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Dimensions of executive function in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(2-3):140-4.
42. McPherson S, Fairbanks L, Tiken S, Cummings JL, Back-Madruga C. Apathy and executive function in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Mar;8(3):373-81.
43. Velligan DI, Ritch JL, Sui D, DiCocco M, Huntzinger CD. Frontal Systems Behavior Scale in schizophrenia: relationships with psychiatric symptomatology, cognition and adaptive function. *Psychiatry Res*. 2002 Dec 30;113(3):227-36.
44. Peters F, Perani D, Herholz K, Holthoff V, Beuthien-Baumann B, Sorbi S, Pupi A, Degueldre C, Lemaire C, Collette F, Salmon E. Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5-6):373-9..
45. Rushworth MF, Behrens TE, Rudebeck PH, Walton ME. Trends Cogn Sci. 2007 Apr;11(4):168-76. Contrasting roles for cingulate and orbitofrontal cortex in decisions and social behaviour. *Trends Cogn Sci*. 2007 Apr;11(4):168-76.
46. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005 Jun;128(Pt 6):1314-22.
47. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(3):144-7.
48. Marshall GA, Monserratt L, Harwood D, Mandelkern M, Cummings JL, Sultzer DL. Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007 Jul;64(7):1015-20.
49. Lanctot KL, Moosa S, Herrmann N, Leibovitch FS, Rothenburg L, Cotter A, Black SE. A SPECT Study of Apathy in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):65-72
50. Okada K, Kobayashi S, Yamagata S, Takahashi K, Yamaguchi S. Poststroke apathy and regional cerebral blood flow. *Stroke*. 1997 Dec;28(12):2437-41.

51. Lavretsky H, Ballmaier M, Pham D, Toga A, Kumar A.  
Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression:  
a magnetic resonance imaging study.  
*Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 May;15(5):386-94.
52. Roth RM, Flashman LA, Saykin AJ, McAllister TW, Vidaver R.  
Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological  
deficits.  
*Am J Psychiatry*. 2004 Jan;161(1):157-9.
53. Hasegawa M, Nakayama S, Kinoshita H, Amano M, Yamada K,  
Hasegawa T, Nabeshima T.  
Effects of the subacute administration of nefiracetam on abnormal behavior  
in aged rats.  
*Behav Brain Res*. 1996 Aug;78(2):93-100.
54. Dellu F, Piazza PV, Mayo W, Le Moal M, Simon H.  
Novelty-seeking in rats—biobehavioral characteristics and possible relationship  
with the sensation-seeking trait in man.  
*Neuropsychobiology*. 1996;34(3):136-45.
55. DeFord SM, Wilson MS, Gibson CJ, Baranova A, Hamm RJ.  
Nefiracetam improves Morris water maze performance following  
traumatic brain injury in rats.  
*Pharmacol Biochem Behav*. 2001 Jul-Aug;69(3-4):611-6.
56. Takeo S, Fukatsu T, Miyake-Takagi K, Takagi N, Niimura M, Nagakura A,  
Ando T, Tanonaka K.  
Persistent effects of delayed treatment with nefiracetam on the water maze task  
in rats with sustained cerebral ischemia.  
*J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Feb;304(2):513-23.
57. Farrar AM, Pereira M, Velasco F, Hockemeyer J, Muller CE, Salamone JD.  
Adenosine A(2A) receptor antagonism reverses the effects  
of dopamine receptor antagonism on instrumental output  
and effort-related choice in the rat:  
implications for studies of psychomotor slowing.  
*Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Apr;191(3):579-86.
58. Tekin S, Cummings JL.  
Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry:  
an update.  
*J Psychosom Res*. 2002 Aug;53(2):647-54.
59. Bressan RA, Crippa JA.  
The role of dopamine in reward and pleasure behaviour—review of data  
from preclinical research.  
*Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2005;(427):14-21.
60. Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S.  
Recognition and management of neuropsychiatric complications  
in Parkinson's disease.  
*CMAJ*. 2006 Dec 5;175(12):1545-52.
61. Borek LL, Chou KL, Friedman JH.  
Management of the behavioral aspects of Parkinson's disease.  
*Expert Rev Neurother*. 2007 Jun;7(6):711-25.

62. Gauthier S, Juby A, Rehel B, Schechter R.  
EXACT: rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behaviour symptoms in Alzheimer's disease.  
Int J Clin Pract. 2007 Jun;61(6):886-95.
63. Swanberg MM.  
Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series.  
Alzheimer Dis Assoc Disord. 2007 Apr-Jun;21(2):164-6.
64. Marangell LB, Johnson CR, Kertz B, Zboyan HA, Martinez JM.  
Olanzapine in the treatment of apathy in previously depressed participants maintained with selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, flexible-dose study.  
J Clin Psychiatry. 2002 May;63(5):391-5.
65. Corcoran C, Wong ML, O'Keane V.  
Bupropion in the management of apathy.  
J Psychopharmacol. 2004 Mar;18(1):133-5.
66. Padala PR, Burke WJ, Bhatia SC, Petty F.  
Treatment of apathy with methylphenidate.  
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007 Winter;19(1):81-3
67. Daiello LA.  
Atypical antipsychotics for the treatment of dementia-related behaviors: an update.  
Med Health R I. 2007 Jun;90(6):191-4.
68. Gouliarov AH, Senning A.  
Piracetam and other structurally related nootropics.  
Brain Res Brain Res Rev. 1994 May;19(2):180-222.
69. Crespi F.  
Nefiracetam. Daiichi Seiyaku.  
Curr Opin Investig Drugs. 2002 May;3(5):788-93.
70. Luthman J, Lindqvist E, Kojima H, Shiotani T, Tanaka M, Tachizawa H, Olson L.  
Effects of nefiracetam (DM-9384), a pyrrolidone derivative, on brain monoamine systems.  
Arch Int Pharmacodyn Ther. 1994 Sep-Oct;328(2):125-44.
71. Sakurai T, Kato T, Mori K, Takano E, Watabe S, Nabeshima T.  
Nefiracetam elevates extracellular acetylcholine level in the frontal cortex of rats with cerebral cholinergic dysfunctions: an in vivo microdialysis study.  
Neurosci Lett. 1998 Apr 24;246(2):69-72.
72. Yoshii M, Watabe S, Murashima YL, Nukada T, Shiotani T.  
Cellular mechanism of action of cognitive enhancers: effects of nefiracetam on neuronal Ca<sup>2+</sup> channels.  
Alzheimer Dis Assoc Disord. 2000;14 Suppl 1:S95-102;
73. Takeo S, Niimura M, Miyake-Takagi K, Nagakura A, Fukatsu T, Ando T, Takagi N, Tanonaka K, Hara J.  
A possible mechanism for improvement by a cognition-enhancer nefiracetam of spatial memory function and cAMP-mediated signal transduction system in sustained cerebral ischaemia in rats.  
Br J Pharmacol. 2003 Feb;138(4):642-54.

74. Moriguchi S, Shioda N, Maejima H, Zhao X, Marszalec W, Yeh JZ, Fukunaga K, Narahashi T.  
Nefiracetam potentiates N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function via protein kinase C activation and reduces magnesium block of NMDA receptor.  
Mol Pharmacol. 2007 Feb;71(2):580-7.
75. Watabe S, Taniguchi K, Kojima H.  
Improvement of impaired brain monoamine metabolism by the cognition-enhancing agent nefiracetam after microsphere-induced cerebral embolism in rats.  
Arzneimittelforschung. 1994 Feb;44(2A):195-8
76. Jin J, Watabe S, Yamamoto T:  
Nefiracetam Improves the Impairment of Local Cerebral Blood Flow and Glucose Utilization after Chronic Focal Cerebral Ischemia in Rats.  
Pharmacology 2002;64:119-125
77. Ohtomo E et al.  
Igaku No Ayumi (J Clin Exp Med) 1994;170(9):777-816.



## LA TERAPIA CHIRURGICA DEI DISORDINI DEL MOVIMENTO: VANTAGGI

**Leonardo Lopiano**

*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino*

La chirurgia stereotassica rappresenta una valida opzione terapeutica per i disturbi del movimento, quali la malattia di Parkinson (MP), il tremore essenziale e le sindromi distoniche, soprattutto quando la sintomatologia è resistente al trattamento farmacologico o quando i pazienti manifestano gravi effetti collaterali associati alla terapia medica (1). Altri disturbi del movimento che possono trarre beneficio dalla chirurgia stereotassica sono il tremore conseguente a lesioni cerebellari (come ad es. nella sclerosi multipla), la sindrome di Tourette e le discinesie tardive.

La chirurgia stereotassica può essere distinta sulla base del target anatomico o sulla base della metodica chirurgica.

I target utilizzati sono il nucleo ventrale intermedio (Vim) del talamo per il trattamento del tremore, il Globo Pallido interno (Gpi) e il Nucleo Subtalamico (NST) per il trattamento della MP ed il GPI per il trattamento delle sindromi distoniche.

### Malattia di Parkinson

La Deep Brain Stimulation (DBS) è divenuta negli ultimi anni la procedura di neurochirurgia funzionale più utilizzata poiché si tratta di un intervento reversibile, con una più bassa incidenza di effetti collaterali e complicanze rispetto agli interventi lesionali (2).

La DBS talamica è molto efficace per il trattamento del tremore mentre risulta meno efficace per la rigidità e la bradicinesia.

Viene pertanto utilizzata meno frequentemente nel trattamento della MP; l'indicazione principale riguarda pazienti in cui il tremore è il sintomo principale con una storia di malattia sufficientemente lunga.

Tuttavia, alcuni studi suggeriscono che la DBS del NST risulta essere di pari efficacia o addirittura più efficace rispetto alla DBS del Vim, nelle sindromi parkinsoniane prevalentemente tremorigene (3).

La DBS del GPI migliora il tremore, la rigidità e la bradicinesia con una rilevante riduzione delle discinesie.

Frequentemente i farmaci antiparkinsoniani non vengono ridotti dopo la DBS del Gpi e, in alcuni casi, l'effetto antidiscinetico può permettere l'incremento post-operatorio della terapia dopaminergica.

La DBS del NST è responsabile di un miglioramento del tremore, della rigidità e della bradicinesia e consente, inoltre, una riduzione significativa della terapia farmacologica (4-6) con conseguente progressiva riduzione delle discinesie.

Numerosi studi di follow-up a lungo termine confermano l'efficacia delle procedure di DBS nel trattamento della MP in fase avanzata.

Lo studio di follow-up a 5 anni condotto da Krack et al. (7) sui pazienti sottoposti a DBS del NST ha evidenziato che, a lungo termine, la stimolazione è efficace sulla maggior parte dei sintomi motori della fase off, con una efficacia minore sui disturbi dell'eloquio e sull'acinesia.

Le distonie dolorose della fase off scompaiono nella maggior parte dei casi e le discinesie della fase on risultano notevolmente ridotte per durata e gravità.

A 5 anni dall'intervento, nella maggior parte dei pazienti la stimolazione aveva un impatto positivo anche sull'autonomia nelle attività della vita quotidiana.

Lo studio ha anche osservato un peggioramento a lungo termine dei sintomi assiali (eloquio, stabilità posturale, freezing della marcia) verosimilmente correlato alla storia naturale della malattia e alla degenerazione di sistemi cerebrali non-dopaminergici.

Per quanto riguarda gli aspetti cognitivi numerosi studi hanno rilevato l'assenza di modificazioni significative delle funzioni neuropsicologiche in seguito a procedure di DBS, ad eccezione della fluenza verbale che può ridursi dopo DBS del NST (8).

Gli effetti della DBS del NST sulla sfera psichica sono oggetto di discussione.

Alcuni autori hanno riportato un moderato ma significativo miglioramento della depressione in seguito alla stimolazione (8); tuttavia, sono anche riportati anche casi di mania e di depressione e l'apatia rappresenta un frequente disturbo psichico post-operatorio (9). Queste complicanze hanno sicuramente una genesi multifattoriale (disturbi psichici preesistenti, riduzione post-operatoria della terapia dopaminergica, adattamento psicosociale, interferenza della stimolazione sui circuiti associativi e limbici) e richiedono una attenta selezione dei pazienti.

In conclusione, la DBS rappresenta una valida opzione terapeutica per il trattamento della MP in fase avanzata; tuttavia, ulteriori studi sono necessari per comprendere i meccanismi, gli effetti, e per individuare le categorie di pazienti nei quali è possibile ottenere il massimo beneficio.

## **Tremore**

Il nucleo ventrale intermedio (Vim) del talamo ventro-laterale è coinvolto nella fisiopatologia del tremore grazie alle connessioni funzionali con il circuito cortico-nuclei della base-talamo-corticale (tremore parkinsoniano), con il circuito che connette la corteccia premotoria e le proiezioni cerebello-talamiche (tremore cerebellare) e con il circuito che connette la corteccia premotoria al triangolo di Mollaret (tremore essenziale, tremore da lesioni del tronco cerebrale, tremore di Holmes).

Il Vim è pertanto il target per il trattamento del tremore sia tramite procedure di lesione (talamotomia), sia tramite procedure di DBS.

L'intervento di talamotomia unilaterale consente un notevole miglioramento del tremore parkinsoniano in circa l'80% dei pazienti con la presenza di complicanze permanenti in una percentuale che varia dal 4 al 47%; la talamotomia bilaterale è associata ad un rischio ancora più alto di complicanze permanenti.

Nel 1991 Benabid ha riportato la notevole efficacia della DBS talamica bilaterale in pazienti parkinsoniani (soppressione o netto miglioramento del tremore nell'88% dei pazienti) con una incidenza di complicanze nettamente più bassa rispetto all'intervento di talamotomia bilaterale.

Studi successivi hanno confermato l'efficacia della stimolazione talamica nel trattamento del tremore parkinsoniano e confrontato i risultati delle due procedure chirurgiche (talamotomia e stimolazione talamica); pur mostrando una efficacia sovrapponibile, la DBS talamica fornisce un miglioramento funzionale più elevato grazie soprattutto alla minore incidenza di complicanze.

Successivamente è stato dimostrato che la stimolazione del GPI e del NST hanno un'efficacia sovrapponibile a quella della stimolazione talamica nel trattamento del tremore parkinsoniano, per cui tali procedure hanno ridotto le indicazioni per il Vim per il trattamento chirurgico della MP.

Per quanto riguarda il tremore essenziale le casistiche sono più limitate e nella maggior parte dei casi il target neurochirurgico è rappresentato dal Vim (in pochi lavori il target è il nucleo ventro-oralis posteriore, Vop); il miglioramento del tremore riportato va dal 68 al 95% con una efficacia sovrapponibile per la talamotomia e la stimolazione talamica. Tuttavia, l'efficacia sul tremore prossimale, sul tremore del capo e della voce è inferiore rispetto a quella che si verifica sul tremore distale.

Il Vim, infine, è anche il target per il trattamento chirurgico del tremore d'azione nella sclerosi multipla e del tremore post-traumatico.

## **Distonie**

La stimolazione bilaterale del Gpi in pazienti selezionati è una procedura efficace per il trattamento della distonia primaria (generalizzata DYT1 e cervicale) con un miglioramento medio pari al 50%.

I pazienti affetti da sindromi distoniche secondarie presentano invece un miglioramento di minore entità.

Non sono state osservate alterazioni cognitive significative in seguito a procedure di DBS del Gpi per il trattamento delle distonie; verosimilmente, a differenza della MP, questo può essere attribuito all'età più giovanile dei pazienti e al loro normale profilo cognitivo pre-operatorio.

In alcuni casi è stato osservato un miglioramento delle performances cognitive probabilmente conseguente alla riduzione post-operatoria dei farmaci anticolinergici.

Nel caso della DBS del Gpi nel trattamento delle distonie è stato osservato un post-effetto che può perdurare alcuni giorni dopo la disattivazione della stimolazione.

Questo fa ipotizzare che il meccanismo d'azione non sia solo correlato ad un'azione diretta sui circuiti dei nuclei della base ma anche a fenomeni di plasticità di circuiti corticali e sottocorticali.

I fenomeni plastici potrebbero anche spiegare il miglioramento progressivo che si osserva nel post-operatorio nell'arco di alcuni mesi.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Rodnitzky RL, Uc EY.  
Movement disorders. In: Joynt RJ, Griggs RC,  
eds. Baker's Clinical Neurology, CD-ROM. Philadelphia:  
Lippincott-Raven Publishers; 2004
- 2 Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al.  
A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy  
for suppression of severe tremor.  
N Engl J Med 2000;342:461-468
- 3 Fraix V, Pollak P, Moro E, et al.  
Subthalamic nucleus stimulation in tremor dominant parkinsonian patients  
with previous thalamic surgery.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:246-248
- 4 Parkinson Study Group.  
Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna  
of the globus pallidus in Parkinson's disease.  
N Engl J Med 2001;345:956-963
- 5 Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M.  
Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes.  
J Neurosurg 2005;103:956-967
- 6 Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al.  
Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease:  
a multicentre study with 4 years follow-up.  
Brain 2005;128:2240-2249
- 7 Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al.  
Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus  
in advanced Parkinson's disease.  
N Engl J Med 2003;349: 1925-1934
- 8 Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, Chabardes S,  
Foote K, Benabid AL, Pollak P.  
Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation  
on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 75(6):834-9, 2004
- 9 Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V  
Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced  
Parkinson disease: a systematic review.  
Parkinsonism Relat Disord 2006; 12(5): 265-272

## LA TERAPIA CHIRURGICA DEI DISORDINI DEL MOVIMENTO: SVANTAGGI

**Roberto Eleopra**

*Dipartimento di Scienze Neurologiche, U.O. di Neurologia Ospedale Umberto I, Azienda ULSS12 Veneziana, Venezia Mestre*

In questi ultimi anni la stimolazione intracerebrale profonda (Deep Brain Stimulation) (DBS) ha causato un notevole interesse nella comunità scientifica per la cura della Malattia di Parkinson, in particolare da quando si è stabilito che il target di scelta ideale è apparso essere il n.subtalamico (DBS-STN).

In Letteratura le pubblicazioni scientifiche relative al solo follow-up post-operatorio sono cresciute in maniera esponenziale in questi ultimi anni (ben oltre 500) e le percentuali di miglioramento clinico (in base all'UPDRS-III post-chirurgico) sono generalmente definite dai vari gruppi come del 50-60% con solo DBS-on, arrivando anche al 70-80% con DBS-on + Terapia-on.

La riduzione contemporanea della terapia dopaminergica è mediamente di circa il 60%, mentre la qualità di vita dei pazienti (ADL, PDQ-39) è ancor più rilevante (fino ad oltre il 70%).

Tuttavia, nel follow-up "a lungo termine" emergono sempre più frequentemente problematiche cliniche nel post-operatorio, in taluni casi di entità tale da essere considerati svantaggiosi per il paziente.

Generalmente i vari autori valutano solo i sintomi motori nel follow-up, mentre una valutazione estensiva dovrebbe valutare anche i sintomi "non motori", in particolare quelli comportamentali o autonomici.

E' chiaro che molteplici sono le variabili determinanti un miglior outcome clinico a distanza, anche se gli aspetti più rilevanti sono: la ottimale selezione del paziente ed il corretto posizionamento intraoperatorio degli elettrocateteri.

E' comunque innegabile che alcune problematiche "a distanza" siano evidenti anche per i casi correttamente selezionati ed operati.

Gli svantaggi della DBS possono essere schematicamente riassunti nei seguenti elementi clinici:

- problema e peggioramento del linguaggio (ipofonia),
- problemi e peggioramento funzioni cognitive,
- problemi comportamentali (prima non esistenti),
- problemi sociali (caregivers)
- problemi autonomici (aumento di peso, ipotensione ortostatica o problemi vescicali, ecc.)

Il clinico che si trova ad affrontare una o più di queste criticità deve rispondere primariamente ai seguenti quesiti: è un problema connesso alla stimolazione intracerebrale profonda o agli esiti dell'intervento chirurgico?

E' una problematica correlata all'andamento progressivo della malattia (presente e misconosciuta in precedenza) o è un problema connesso alla carenza di stimolazione farmacologica dopaminergica?

Per rispondere a queste domande in genere è mandatorio esaminare clinicamente il paziente in quattro condizioni: senza terapia e con stimolatore acceso, senza terapia e con stimolatore spento, con terapia e stimolatore spento, con terapia e stimolatore acceso, cercando di rilevare se quello specifico disturbo (es. ipofonia) è correlato ad una condizione di stimolazione (DBS o farmacologica) oppure no.

La presenza di una sintomatologia insorta nell'immediato post-operatorio e non influenzabile da alcuna delle quattro condizioni appare verosimilmente a genesi "lesionale", anche se questo accade molto raramente e tende a modificarsi spontaneamente nel tempo.

Per quanto riguarda i disturbi comportamentali, la valutazione delle quattro condizioni

va fatta necessariamente per tempi lunghi (ore o giorni), in quanto alcuni aspetti compulsivi o di aggressività possono manifestarsi anche dopo un periodo prolungato di DBS. Dal punto di vista pratico possiamo affrontare questi problemi nella maniera seguente:

#### ***Sintomi assiali:***

generalmente la DBS-STN dovrebbe determinare un miglioramento anche della sintomatologia motoria assiale.

È però noto che tra i fattori predittivi pre-operatori favorevoli vi siano quelli che associano la risposta clinica alla Dopa con la minor severità dei sintomi assiali. Spesso questa sintomatologia si può gestire e migliorare mantenendo un certo livello terapeutico di stimolazione dopaminergica in associazione alla DBS.

È indubbio però che nel tempo i sintomi assiali tendono a peggiorare.

Occorre porre particolare attenzione invece a quei casi in cui la "instabilità posturale" ed il "cammino" sono correlati alla neurostimolazione.

#### ***Linguaggio:***

l'ipofonia e la disartria sono problemi comuni nel follow-up a lungo termine.

È presente come effetto collaterale "stimolo-correlato" nel 4-17% dei casi di DBS-STN e 5-25% dei casi DBS-VIM (rara nei DBS-GPI).

Anche in coloro i quali la ipofonia è presente nel pre-operatorio e poi migliora nell'iniziale post-operatorio, vi è una tendenza al peggioramento nel tempo.

In taluni casi può regredire con la stimolazione farmacologica dopaminergica, ma attualmente è stata interpretata come un sintomo legato alla disfunzione di sistemi non-dopaminergici.

Il sintomo dovrebbe pertanto essere considerato come una evoluzione del processo degenerativo e quindi della malattia. Per taluni autori questa complicazione avrebbe però una evoluzione più marcata o rapida nei soggetti sottoposti ad intervento di neurostimolazione.

#### ***Problemi cognitivi:***

l'assenza di un deterioramento cognitivo è uno dei requisiti fondamentali per la selezione dei pazienti da sottoporre a DBS.

Tuttavia la demenza è tardiva nella malattia, è età dipendente e può manifestarsi nel 30% circa dei pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata.

Spesso un deterioramento cognitivo modesto ed iniziale può essere mascherato da alcuni aspetti comportamentali o essere confuso come conseguenza della terapia dopaminergica.

Dal punto di vista fisiopatologico è interpretata come una evoluzione del processo degenerativo a livello corticale o alle regioni non-dopaminergiche del tronco dell'encefalo e anche la semplice tecnica di chirurgia stereotassica potrebbe essere considerata "a rischio".

#### ***Problemi comportamentali:***

questa sintomatologia è stata riportata come complicazione della DBS per tutti i target neurochirurgici finora utilizzati (STN, GPI, VIM).

Nei pazienti sottoposti a DBS-STN sono comuni (1-36% dei casi) nell'immediato post-operatorio alterazioni quali: stati confusionali, apatia o euforia.

Possibili anche allucinazioni visive o uditive.

A lungo termine una ipomania è descritta nel 4-15% dei casi, talora con depressione associata (2-25% dei casi).

Alcuni studi hanno monitorizzato nel tempo l'aspetto depressivo osservandone un miglioramento a distanza (non quantificato).

Altri lavori (non controllati) hanno documentato suicidi o tentativi di suicidio dopo DBS-STN.

Al riguardo non vi sono ancora dati epidemiologici certi.

Nei primi 3 mesi del post-operatorio la apatia può essere sicuramente presente (12% dei casi) ma è spesso sensibile alla stimolazione farmacologica dopaminergica, che non va quindi sospesa bruscamente.

Si può comunque affermare che nella DBS-STN la ipomania, la depressione e l'apatia possono esser presenti nei primi tre mesi dell'immediato post-operatorio e qualche

“idea suicidaria” potrebbe essere possibile e va quindi verificata.

Nel lungo periodo si possono invece riscontrare più frequentemente depressione, apatia e declino dei tests neuropsicologici (in particolare nei soggetti di età più avanzata). Recente attenzione è stata posta ad alcuni aspetti comportamentali psichiatrici, quali “gambling” e “ipersessualità”.

**Aumento di peso:**

questo è un effetto collaterale frequente (incidenza tra il 6-100% della DBS-STN e 26-96% della DBS-GPi). L’eziopatogenesi non è chiara.

Viene ipotizzata una influenza della DBS sui centri ipotalamici, un minor apporto farmacologico o una riduzione significativa di discinesie invalidanti.

Non vi sono però prove certe al riguardo.

Tale aspetto deve essere monitorizzato e spesso necessita di un supporto da parte di un esperto dietologo.

**Problemi sociali e stile di vita:**

il reinserimento sociale ad una attività di vita quotidiana e relazionale migliore è un aspetto spesso sottovalutato dai clinici, ma causa di importanti problemi relazionali con il caregiver.

Alcuni studi riportano un deterioramento delle relazioni coniugali nel 25% dei casi, dovute al cambiamento del “ruolo del paziente e caregiver” e ad una maggior autonomia decisionale dei pazienti.

Non vi sono al momento elementi di certezza in letteratura rispetto a questi aspetti. Tuttavia una attenta valutazione pre-operatoria del rapporto tra paziente e caregiver sarebbe necessaria per prevenire, ma anche per interpretare alcuni comportamenti relazionali del post-operatorio in funzione della DBS.

In conclusione, appare chiaro come i risultati a distanza della DBS possano determinare alcuni problemi nel follow-up a lungo termine, in particolare quando i “criteri di selezione” dei pazienti con malattia di Parkinson non siano rispettati e/o il posizionamento degli elettrocatereteri non fosse perfetto.

Il miglioramento dei sintomi motori della malattia appare comunque indubbio e gli aspetti cognitivi e comportamentali, che sembrano emergere progressivamente nel follow-up a distanza, sono attualmente in fase di valutazione e osservazione.

Importante appare pertanto un rigido e scrupoloso screening pre-chirurgico per identificare i soggetti “a rischio” che potrebbero essere svantaggiati dalla DBS.

Al riguardo un team multidisciplinare formato da neurologo, neurochirurgo, neuropsicologo, psichiatra e psicologo appare fondamentale per adottare interventi terapeutici precoci e mirati ai singoli problemi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Dis* 2006; 21(sup14): S219-S237.
2. Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Dis* 2002, 17(Supp3): S188-S197
3. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 30:344-346.
4. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337:403-406.
5. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84:203-214.
6. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 1997; 42:292-299.
7. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M, and the study collaborators. Multicenter European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999;66:289-296.
8. Schuurman PR, Speelman JD, Bosch DA. Thalamic stimulation versus thalamotomy in a prospective randomized trial. *Acta Neurochirurgica* 1998; 140:838.
9. Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, et al. Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 1993; 149:175-176.
10. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Lebas JF, Broussolle E, et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345:91-95.
11. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339:1105-1111.



12. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Halket E, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51:850-855.
13. Houeto JL, Damier P, Bejjani PB, Staedler C, Bonnet AM, Arnulf I, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease. A multidisciplinary approach. *Arch Neurol* 2000; 57:461-465.
14. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994; 35:1126-1130.
15. Volkmann J, Sturm V, Weiss P, Kappler J, Voges J, Koulousakis A, et al. Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Annals Neurology* 1998; 44:953-961.
16. Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, Favre J, Assal G, Ghika-Scmid F. Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a two-year follow-up review. *J Neurosurgery* 1998; 89:713-718.
17. Pollak P, Benabid AL, Krack P, Limousin P, Benazzouz A. Deep brain stimulation. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:1085-1101.
18. Krack P, Hamel W, Mehdorn HM, Deuschl G. Surgical treatment of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 1999; 12:417-425.
19. Hallett M, Litvan I, and the Task Force on Surgery for Parkinson's Disease. Evaluation of surgery for Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53:1910-1921.
20. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121:451-457.
21. Burchiel KJ, Andersen VC, Favre J, Hammerstad JP. Comparison of pallidal versus subthalamic nucleus deep brain stimulation: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1999; 45:1375-1382 (discussion 1382-4).
22. Moro E, Scerrati M, Romito LMA, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53:85-90.
23. Moro E, Esselink R, Xie J, Fraix V, Benabid AL, Pollak P. Role of electrical variables on subthalamic nucleus stimulation-induced antiparkinsonian effects (abstract). *Neurology* 2000; 54, Suppl 3:A282.

24. Pollak P.  
Deep brain stimulation, teaching course on movement disorders.  
In: American Academy of Neurology, editor. St Paul, Mn: 1999: 1-20.
25. Ranck JB.  
Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review.  
Brain Res 1975; 98:417-440.
26. Froment J, Gardère H.  
Rigidité parkinsonienne et roue dentée: des attitudes qui les renforcent.  
Lyon Médical 1926; 42:587-591.
27. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffman D, Benazzouz A, Benabid AL.  
Decrease in akinesia seems to result from chronic electrical stimulation in the external (GPe) rather than internal (GPi) pallidum - Reply.  
Mov Disord 1999; 14:537-539.
28. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Deuschl G, Benabid AL.  
From off-period dystonia to peak-dose chorea: the clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity.  
Brain 1999; 122:1133-1146.
29. Benabid AL, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A, Krack P, Piallat B, Pollak P.  
Dyskinesias and the subthalamic nucleus.  
Ann Neurol, 47 Suppl 1 (2000) S189-S192.
30. Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Caputo E, Van Blercom N, Fraix V, et al.  
Acute psychic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease (abstract 6th International congress of Parkinson's disease and movement disorders).  
Mov Disord 2000; in press.
31. Krack P, Kumar R, Ardouin C, Limousin Dowsey P, McVicker JM, Benabid AL, et al.  
Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation.  
Mov Disord 2000; submitted.
32. Limousin P, Pollak P, Hoffmann D, Benazzouz A, Benabid AL.  
Abnormal involuntary movements induced by subthalamic nucleus stimulation on Parkinsonian patients.  
Mov Disord 1996; 11:231-235.
33. Krack P, Limousin P, Benabid AL, Pollak P.  
Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease.  
Lancet 1997; 350:1676.
34. Krack P, Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Koudsie A, Benabid AL.  
The preoperative response to an acute L-Dopa-test predicts the outcome of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease (abstract).  
Mov Disord 1998; 13, Suppl 2:296.
35. Pinter MM, Alesch F, Murg M, Helsingher RJ, Binder H.  
Apomorphine test: a predictor for motor responsiveness to deep brain stimulation of the subthalamic nucleus.  
J Neurol 1999; 246:907-913.

36. Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *New Engl J Med* 1999; 340:1476-1480.
37. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Benabid AL. Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350:1675.
38. Krack P, Benazzouz A, Pollak P, Limousin P, Piallat B, Hoffmann D, et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 1998; 13:907-914.
39. Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3:111-118.
40. Krack P, Gentil M, Pinto S, Benabid AL, Pollak P. Effects of subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech (abstract). *Parkinsonism & Related Disorders* 1999; 5:S106.
41. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benabid AL. Levodopa-inhibiting effect of pallidal surgery. *Ann Neurol* 1997; 42:129-129.
42. Bejjani B, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Vidailhet M, Dormont D, et al. Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets? *Neurology* 1997;49:1564-1569.
43. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Lebas JF, et al. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 43:180-192.
44. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Benabid AL. Inhibition of levodopa effects by internal pallidal stimulation. *Mov Disord* 1998; 13:648-652.
45. Rye DB, DeLong MR. Amelioration of sensory limb discomfort of restless legs syndrome by pallidotomy. *Ann Neurol* 1999; 46:800-801.
46. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions. A consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 1999; 46:217-223.
47. Ghika J, Vingerhoets F, Albanese A, Villmeure JG. Bipolar swings in mood in a patient with bilateral subthalamic deep brain stimulation (DBS) free of antiparkinsonian medication (abstract). *Parkinsonism & Related Disorders* 1999; 5, Suppl 1:104.
48. Kumar R, Krack P, McVicker JM, Benabid AL. Laughter induced by subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease (abstract). *Parkinsonism and Related Disorders* 1999; 5:S107.
49. Kumar R, Krack P, Pollak P. Transient acute depression-induced by high-frequency deep-brain stimulation (letter). *N Engl J Med* 1999; 341:1003-1004.

50. Cummings JL, Masterman DL.  
Depression in patients with Parkinson's disease.  
*Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14 (9): 711-8.
51. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL.  
Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease.  
*Amer J Psychiatry* 1990; 147: 217-220.
52. Sensi M, Eleopra R, Cavallo MA, Sette E, Milani P, Quatrone R, Capone JG, Tugnoli V, Tola MR, Granieri E, Data PG.  
Explosive-aggressive behavior related to bilateral subthalamic stimulation.  
*Parkinsonism Relat Disord.* 2004 Jun;10(4):247-51.
53. Gross RE, Lozano AM.  
Advances in neurostimulation for movement disorders.  
*Neurol Res* 2000; 22:247-258.

## NUOVI FARMACI IN FASE AVANZATA DI SPERIMENTAZIONE

**Ubaldo Bonuccelli**

*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa  
U.O. Neurologia, USL di Viareggio*

Le recenti acquisizioni sui meccanismi patogenetici della neurodegenerazione e delle complicanze motorie nella Malattia di Parkinson (MP) hanno condotto alla individuazione di nuove possibilità farmacologiche per le fasi iniziali ed avanzate di malattia.

### Neuroprotezione

Una volta che la malattia si è sviluppata, qualunque siano state le cause scatenanti, nei neuroni nigrali si manifestano una serie di eventi dannosi quali lo stress ossidativo, la disfunzione dei mitocondri cioè delle "centrali" che all'interno delle cellule che producono energia, ed infine la morte cerebrale dei neuroni per apoptosi.

Se si vuole effettuare un intervento di neuroprotezione è necessario intervenire su questi fattori.

Riuscire ad individuare un farmaco, se non in grado di arrestare completamente l'evoluzione della malattia, capace almeno di esercitare un parziale effetto neuroprotettivo, sarebbe di grande interesse.

Questo tipo di farmaco potrebbe, infatti, avere un impatto notevolissimo nel trattamento della MP poiché consentirebbe, di migliorare la qualità di vita dei pazienti, di ridurre i farmaci da assumere e di ridurre anche, dal punto di vista socioeconomico, i costi della malattia.

Nell'ultimo decennio la ricerca farmacologica ha prodotto un numero rilevante di molecole con potenziali effetti neuroprotettivi in modelli di MP.

Per meglio individuare i farmaci con le migliori probabilità di esercitare effetti neuroprotettivi da impiegare in trials clinici, è stato costituito negli USA, sotto la guida del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), un panel di esperti, Committee to Identify Neuroprotective Agents in Parkinson's (CINAPS).

Nel 2003 è stato pubblicato un elenco di 12 farmaci, stilato in base ad una serie di criteri clinico-scientifici (1).

Sperimentazioni cliniche con alcuni di essi sono già state avviate (programma PD-NET).

Sino ad oggi i tentativi clinici più significativi di neuroprotezione nella MP hanno riguardato i meccanismi di stress ossidativo, mediante l'impiego della selegilina.

Molte molecole "neuroprotettive" sono comunque in fase di studio per contrastare altri aspetti patogenetici della MP, quali eccitotossicità, alterazioni mitocondriali, apoptosi ed altre ancora.

Sono in corso trials clinici sperimentali di fase III con farmaci neuroprotettivi come rasagilina (inibitore MAO con proprietà antiossidanti e antiapoptotiche), coenzima Q10 e creatina (favorenti la funzione mitocondriale), minociclina (antibiotico che agisce sui meccanismi infiammatori).

Rasagilina è un inibitore MAO-B di seconda generazione in grado di inibire selettivamente e irreversibilmente l'enzima con una potenza 5-10 volte superiore a quella della selegilina (2).

In modelli sperimentali la rasagilina esercita effetti antiossidanti e antiapoptotici.

Le potenziali proprietà neuroprotettive della rasagilina sono state recentemente testate in uno studio randomizzato di fase II con un disegno "delayed start", nel quale 371 pazienti con MP de novo sono stati randomizzati a ricevere rasagilina (1 o 2 mg/die) o placebo per 6 mesi.

Nei 6 mesi successivi ai pazienti trattati con placebo veniva somministrata selegilina 2

mg/die, mentre gli altri proseguivano la terapia iniziale con selegilina (3).

Il disegno di studio "delayed start" consente di dimostrare un effetto neuroprotettivo di un farmaco che possiede anche proprietà sintomatiche, se la differenza iniziale tra pazienti trattati con il farmaco attivo e quelli trattati con placebo si mantiene una volta che questi ultimi iniziano ad essere trattati con il farmaco attivo.

In questo studio è stato confrontato il punteggio della scala UPDRS al baseline e dopo 1 anno.

I pazienti trattati con rasagilina (1 e 2 mg/die) presentavano punteggi di UPDRS migliori di quelli in cui il trattamento era ritardato di 6 mesi, facendo supporre un minor declino funzionale. In base ai risultati di questo studio, è in corso un ampio studio "delayed start" di fase III per conferma di questi dati.

Il Coenzima Q10 è un componente della catena respiratoria mitocondriale.

Questa sostanza è in grado di incrementare la funzione dei mitocondri, aumentando la produzione di ATP.

Ha inoltre proprietà antiossidanti.

In un iniziale studio pilota doppio-cieco controllato, il coenzima Q10 (o placebo) è stato somministrato ad 80 pazienti con MP iniziale (4).

I pazienti sono stati randomizzati in 4 bracci di 20 pazienti ciascuno (300, 600, 1200 mg/die e placebo) e seguiti per 16 mesi.

Lo studio ha dimostrato che la dose più alta era associata ad un minor declino motorio (misurato mediante UPDRS) nel corso dello studio.

Lo score delle attività della vita quotidiana migliorava nei pazienti trattati con il farmaco attivo, facendo supporre un certo grado di effetto sintomatico.

Più recentemente uno studio randomizzato di fase II con coenzima Q10 e GPI-1485 (ligando delle neurimmunofiline che verrà discusso più avanti) è stato condotto dal NINDS NET-PD group (5) secondo un protocollo sperimentale definito "futility study".

Questo tipo di studio è finalizzato a verificare rapidamente ed in gruppo limitato di pazienti se il farmaco in studio merita di essere ulteriormente indagato in successivi studi di fase III.

Viene predeterminato un endpoint, "futility threshold", che non deve essere superato per la "promozione" del farmaco (6).

Nel caso del coenzima Q10 e del GPI-1485 la soglia era costituita dalla variazione di UPDRS totale, dal baseline alla fine dello studio, che non doveva essere inferiore o uguale al 30% rispetto alla progressione dell'UPDRS osservata nel braccio placebo dello studio DATATOP.

Nello studio, della durata di un anno, sono stati randomizzati 213 pz suddivisi in 3 bracci (Coenzima Q10, 2400 mg/die; GPI-1485, 4000 mg/die e placebo) in rapporto 1:1:1. Al termine del trattamento sia il coenzima Q10 che GPI-1485 hanno soddisfatto i criteri posti per ulteriori eventuali trials di fase III.

Tuttavia, da una più approfondita verifica del protocollo di studio condotta dagli stessi Autori, emerge una non appropriata scelta dell'endpoint primario con conseguente dubbio validità dei risultati.

La creatina è un derivato guanidinico che, una volta convertito a fosfocreatina, svolge la funzione di trasferire gruppi fosforilati nel processo di sintesi mitocondriale di ATP. Studi sperimentali suggeriscono che la supplementazione dietetica di creatinina non solo incrementa la funzione mitocondriale ma riduce anche lo stress ossidativo attraverso la stabilizzazione della creatin-chinasi mitocondriale (7).

Poiché questo enzima inibisce l'apertura dei pori di transizione delle membrane mitocondriali, la creatina potrebbe anche svolgere un'azione antiapoptotica.

E' stato recentemente pubblicato uno studio randomizzato, doppio-cieco, controllato verso placebo di supplementazione dietetica di creatina (5 g/die) in associazione con minociclina (secondo un disegno fattoriale 2x2) in parkinsoniani de novo, nell'ambito del programma PD-NET (8).

Anche in questo caso si è trattato di un "futility study" di fase II con soglia di futilità simile a quella dello studio con coenzima Q10.

Entrambi i farmaci sono stati ritenuti idonei ad essere ulteriormente testati in studi di fase III. In particolare, per la creatina è già in corso uno studio che, per numerosità della casistica prevista (1700 pazienti), rappresenterà il più ampio studio mai condotto nella

malattia di Parkinson.

Al di fuori del programma PD-NET, altri farmaci che agiscono sulla funzione mitocondriale sono in fase di sviluppo clinico; tra questi il MitoQ (mitoquinone), attualmente in fase II di sperimentazione.

La minociclina è un antibiotico che appartiene alla classe delle tetracicline. In modelli di Parkinson da MPTP o 6-OHDA la minociclina è in grado di incrementare la sopravvivenza dei neuroni dopaminergici nigrostriatali (9).

Il farmaco agisce verosimilmente inibendo l'attivazione della microglia e bloccando l'azione di fattori pro-apoptotici, come le caspasi.

Uno studio con minociclina (200 mg/die) con esito favorevole al suo supposto effetto neuroprotettivo è stato recentemente pubblicato (8).

## Farmaci Sintomatici

Un importante concetto che si va affermando nella ricerca di nuovi farmaci è quello di ricercare sostanze ad attività non dopaminergica, perché molti dei sintomi della MP sono indipendenti dalla dopamina e perché i differenti neurotrasmettitori agiscono come modulatori sui sistemi dopaminergici.

Tra i farmaci più promettenti per il trattamento sintomatico della fase iniziale della MP vanno ricordati safinamide, MAO inibitore che probabilmente agisce anche sul release del glutamato, il cui effetto antiparkinson sembra sommarsi a quello dei dopaminoagonisti, e nuovi dopaminoagonisti, come pardopruxox (SLV 308) con profilo farmacodinamico diverso da quelli attualmente in commercio.

Safinamide è una molecola unica con meccanismi di azione multipla che include una potente inibizione reversibile e selettiva delle monoamine ossidasi (MAO-B) senza un effetto MAO-B, inibizione di re-uptake di dopamina, attività bloccante del canale del sodio e modulazione del canale del calcio.

Sono attivi due studi di Fase III con safinamide su pazienti affetti da MP iniziale ed in monoterapia con dopamino agonisti e su pazienti con fluttuazioni e discinesie.

Per quanto riguarda la MP avanzata e le complicanze motorie dovute all'uso cronico della levodopa, negli ultimi anni è emerso il coinvolgimento di sistemi neurotrasmettitoriali non dopaminergici (glutamato, adenosina, serotonina e noradrenalina).

Si sono da poco conclusi o sono ancora in corso studi sperimentali con parampanel (antagonista dei recettori AMPA del glutamato), istradefillina (antagonista dei recettori A<sub>2A</sub> dell'adenosina), fipamezolo (antagonista dei recettori adrenergici  $\alpha_2$ ).

L'istradefillina è il primo farmaco appartenente ad una nuova classe di farmaci antiparkinsoniani, gli antagonisti dei recettori A<sub>2</sub> dell'adenosina.

È un farmaco che agisce sui recettori dell'adenosina co-localizzati sulle cellule striatali insieme ai recettori D<sub>2</sub> della dopamina; fino a qualche anno fa erano poco conosciuti.

I recettori dell'adenosina funzionano incrementando o modulando l'effetto della levodopa. Inoltre saranno in futuro a disposizione formulazioni a rilascio prolungato di dopaminoagonisti noti come pramipexolo e ropinirolo da somministrare in un'unica dose e dopaminoagonisti per via transdermica (rotigotina), con il vantaggio di stimolare i recettori dopaminergici in modo più continuo.

Novità interessanti riguardano la formulazione di dopaminoagonisti (lisuride e rotigotina) che vengono rilasciati per via transdermica, ossia tramite dei cerotti che si applicano sulla cute.

Se la rotigotina, il più nuovo tra questi, fosse assunta per via orale determinerebbe dei picchi plasmatici avendo una breve cinetica: una volta somministrata rimane per poco tempo in circolo.

Tramite il cerotto, invece, che viene applicato la mattina, possiamo avere un rilascio continuo e regolare del farmaco per 24 ore.

L'altro vantaggio del cerotto è la semplificazione della terapia con l'eliminazione della somministrazione per via orale, rappresentando, inoltre, una valida alternativa per i pazienti con problemi di deglutizione. Si sta sperimentando la somministrazione per via transdermica anche della lisuride, farmaco utilizzato negli anni '80 e caratterizzato da breve emivita con necessità di 4 o più somministrazioni orali giornaliere.

## Conclusioni

L'attuale terapia farmacologica della MP è soddisfacente nelle fasi iniziali di questo disturbo.

Purtroppo non esiste al momento alcun farmaco in grado di interferire con la progressione di malattia, evitando l'invalidità e le complicanze delle fasi tardive.

Il settore della neuroprotezione rimane comunque un campo di fertile ricerca, con numerosi farmaci attualmente in fase di sperimentazione preclinica e clinica.

Gli studi clinici di neuroprotezione presentano molte problematiche ancora da risolvere.

Per citarne alcune, non abbiamo a disposizione un valido outcome per misurare obiettivamente la progressione di malattia (scale cliniche? neuroimaging?); non è facile differenziare l'effetto sintomatico di un farmaco da quello neuroprotettivo; negli studi con neuroimaging non sappiamo con certezza se il farmaco in studio intereferisce con l'uptake del neuroiligando.

Per il futuro è prevedibile che il miglior approccio per una terapia di neuroprotezione sia quello di utilizzare un cocktail di farmaci oppure farmaci con meccanismo di azione multiplo per coprire al meglio tutto lo spettro dei meccanismi patogenetici della MP.



## BIBLIOGRAFIA

- 1 Ravina BM, Fagan SC, Hart RG, et al.  
Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease.  
Neurology 2003; 60: 1234-1240.
- 2 Chen JJ, Swope DM.  
Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propergylamine  
for the treatment of Parkinson disease.  
J Clin Pharmacol 2005; 45: 878-894.
- 3 Parkinson Study Group.  
A controlled, randomized delayed-start study of rasagiline  
in early Parkinson disease.  
Arch Neurol 2004; 61: 561-566.
- 4 Shults CW, Oakes D, Kieburtz K et al.  
Effects of coenzyme Q 10 in early Parkinson disease.  
Evidence in slowing of the functional decline.  
Arch Neurol 2002; 59: 1541-1550.
- 5 The NINDS NET-PD Investigators.  
A randomized clinical trial of coenzyme Q10 and GPI-1485  
in early Parkinson disease.  
Neurology 2007; 68: 20-28.
- 6 Elm JJ, Goetz CG, Ravina B et al.  
A responsive outcome for Parkinson's disease neuroprotection futility studies.  
Ann Neurol 2005; 57: 197-203.
- 7 Matthews RT, Ferrante RJ, Klivenji P et al .  
Creatine and cyclocreatine attenuate MPTP-neurotoxicity.  
Exp Neurol 1999; 157: 142- 149.
- 8 NINDS NET-PD Investigators.  
A randomized, double-blind, futility trial of creatine and mynocicline  
in early Parkinson disease.  
Neurology 2006; 66: 664-671.
- 9 Du Y, Ma Z, Lin S et al.  
Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic degeneration  
in the MPTP model of Parkinson's disease.  
Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 14669-14674.

## COMPLICANZE CARDIOLOGICHE DURANTE TRATTAMENTO CON DOPAMINO AGONISTI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

**Angelo Antonini**

*Centro Parkinson, ICP Milano*

Numerosi studi condotti in pazienti con Malattia di Parkinson in terapia cronica con dopamino-agonisti hanno dimostrato che esiste un rischio di valvulopatia in soggetti che hanno assunto ergot-derivati

Secondo l'ipotesi patogenetica attualmente più accreditata, il danno valvolare è verosimilmente mediato dal sistema serotoninergico, in particolare dai recettori 5HT<sub>2b</sub>, espressi sulle superfici valvolari, per i quali i derivati ergolinici hanno dimostrato particolare affinità

Due recenti note dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno riguardato i rischi e la prescrivibilità dei dopamino-agonisti nella malattia di Parkinson.

Nella nota informativa del febbraio 2007 si evidenzia come la sindrome patologica del gioco d'azzardo, l'aumento della libido e l'ipersessualità siano un effetto di classe associato ai farmaci dopamino agonisti indicati per il trattamento della malattia di Parkinson, sindrome delle gambe senza riposo e dei disturbi endocrini.

Il dato segue la pubblicazione di numerosi lavori nei quali in pazienti trattati con farmaci dopamino agonisti, è stata osservata una difficoltà cronica e progressiva a resistere all'impulso di giocare d'azzardo, con conseguenze negative sulle loro relazioni personali, familiari e lavorative.

Inoltre, alcuni pazienti trattati con gli stessi farmaci hanno mostrato un comportamento sessuale alterato che ha determinato conseguenze negative per sé e per gli altri.

Tali comportamenti indesiderati si sono verificati specialmente ad alti dosaggi e generalmente si sono rivelati reversibili con la riduzione o l'interruzione del trattamento.

Va sottolineato che la maggioranza delle segnalazioni di sindrome patologica del gioco d'azzardo è stata in soggetti in trattamento con agonisti dopaminergici in associazione a levodopa.

Ipersessualità e aumento della libido sono stati riportati anche occasionalmente in pazienti trattati con Levodopa.

Successivamente nel corso del mese di aprile una nuova nota informativa AIFA concordata con le autorità regolatorie ha ristretto le indicazioni d'uso della cabergolina nel trattamento della malattia di Parkinson al trattamento di seconda scelta in pazienti intolleranti ai farmaci non ergot-derivati o che non abbiano risposto a tale terapia, sia in monoterapia che in associazione alla levodopa.

Inoltre la stessa nota indica come controindicazione assoluta l'uso di cabergolina in pazienti con storia di fibrosi polmonare, pericardica o retroperitoneale e/o evidenze anatomiche di valvulopatia cardiaca a qualunque livello valvolare.

Viene resa obbligatoria l'esecuzione di un primo ecocardiogramma entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia; successivamente la frequenza del monitoraggio ecocardiografico deve essere sempre effettuato con una frequenza minima di 6-12 mesi.

La pubblicazione della nota segue la pubblicazione del 4 gennaio 2007 sul New England Journal of Medicine di due studi osservazionali di Zanettini (Zanettini R et al. Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease, N Engl J Med 2007; 356-39) e Schade (Schade R et al. Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation, N Engl J Med 2007; 356-29) sulla correlazione tra i farmaci per la Malattia di Parkinson (dopamino agonisti) e la valvulopatia.

Zanettini ha concluso che la frequenza dei casi di reflusso valvolare clinicamente importante era aumentato significativamente nei pazienti in trattamento con i dopamino-

agonisti derivati dell'ergotamina, pergolide o cabergolina, ma non nei pazienti in trattamento con dopamino-agonisti non ergor-derivati, rispetto ai soggetti di controllo. La frequenza dei casi di valvulopatia osservata da Zanettini, pari al 23,4% e 28,6% per la pergolide e la cabergolina rispettivamente, è risultata in linea con quella rilevata per la pergolide in altri studi.

Schade ha concluso che l'impiego di pergolide e cabergolina è stato associato ad un aumento del rischio di nuovi casi di reflusso cardiaco-valvolare.

L'eccesso del rischio di reflusso cardiaco-valvolare segnalato con l'uso attuale di pergolide e cabergolina è stato rispettivamente di 33 e 21 ulteriori casi-paziente su 10.000 persone esposte per anno.

Shade ha evidenziato che la cabergolina somministrata in dosi da 3 mg o meno o per periodi inferiori ai 6 mesi, indipendentemente dalla dose, non si è associata ad un aumento statisticamente significativo del rischio di valvulopatia.

Le pubblicazioni dei lavori clinici di Zanettini e Schade ed i dati relativi agli eventi avversi spontanei raccolti da Pfizer forniscono informazioni limitate sulla regressione della valvulopatia in seguito a sospensione del trattamento con cabergolina.

A seguito della valutazione dei dati di sicurezza e delle pubblicazioni dei due lavori clinici, l'AIFA ha ritenuto che il rischio di valvulopatia e di reazioni avverse fibrotiche con cabergolina nel trattamento della Malattia di Parkinson fosse simile a quello osservato con la pergolide.

Per contro la lisuride, un agonista di due diversi sottotipi di recettori serotoninergici (5-HT<sub>2a</sub> e 5-HT<sub>2c</sub>), ma non del recettore 5-HT<sub>2b</sub>, non era associata a patologia valvolare. Questo riscontro in merito a Lisuride, rinforza ulteriormente l'evidenza che l'attivazione del recettore 5HT<sub>2b</sub> è un fattore chiave nell'evoluzione della valvulopatia iatrogena.

---

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Roth BL. Drugs and Valvular Heart Disease. N Engl J Med 2007;356:6-9
- 2) Shade R et al.  
Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation.  
N Engl J Med 2007;356:29-38
- 3) Zanettini R et al.  
Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease.  
N Engl J Med 2007;356:39-46
- 4) Antonini A and Poewe W.  
Lancet Neurology 2007

## COMPLICANZE PNEUMOLOGICHE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

**Emilia Martignoni**

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "A. Avogadro" del Piemonte Orientale, Novara e Servizio di Neuroriabilitazione e Disturbi del Movimento, IRCCSS Maugeri, Istituto Scientifico di Veruno (NO)*

I disturbi respiratori che si possono verificare nelle persone con malattia di Parkinson (MP) suscitano interesse poiché le affezioni respiratorie sono tra i fattori che aumentano il rischio di morbilità e mortalità, particolarmente nelle fasi avanzate di malattia (1,2).

In realtà è difficile descrivere il peso statistico delle problematiche pneumologiche nella MP, perché le affezioni respiratorie acute vengono in genere riportate tra le patologie infettive e la dispnea può essere annoverata anche tra i sintomi che caratterizzano patologie cardiache o disturbi dell'umore.

In un'indagine sulle comorbidità come causa di ospedalizzazione dei parkinsoniani l'insufficienza respiratoria e le infezioni polmonari sono state il 12,2% (3).

Considerando un gruppo di parkinsoniani con età media più bassa e con un parkinsonismo clinicamente meno grave le malattie del sistema respiratorio avevano giustificato, nell'anno precedente lo studio, l'uso di risorse sanitarie quali ricoveri ospedalieri, visite specialistiche o del medico di famiglia, da parte del 5.1% dei 130 pazienti studiati (4). In realtà alterazioni funzionali asintomatiche possono essere anche precoci, ma la scarsa mobilità di questi pazienti può mascherare la disfunzione ventilatoria, in assenza di richieste funzionali in grado di evidenziare il deficit della respirazione.

La difficoltà respiratoria, già descritta da James Parkinson come quasi tutti gli aspetti clinici della malattia, può essere dovuta a molteplici situazioni, che vanno da alterazioni della fase ventilatoria, ad insufficienza respiratoria acuta e cronica, infezioni batteriche, sindromi disfunzionali sia ostruttive che restrittive, alterazioni delle prime vie aeree, ma anche disordini del ritmo del respiro sia in veglia che durante il sonno(5).

La MP può essere causa diretta dei problemi respiratori, ma anche la terapia specifica o l'età od eventuali patologie più o meno correlate possono giocare, sole o in associazione, ruoli diversi ma significativi nel rendere problematico il disturbo respiratorio.

### Disfunzioni respiratorie nella MP

Verso la fine degli anni 60 sono stati descritti disturbi della ventilazione sia di tipo restrittivo, per anomalie posturali e rigidità, tremore ed incoordinazione dei muscoli respiratori (6,7), che ostruttivo, dovuti ad iperattività parasimpatica, causa di aumento del tono muscolare e delle secrezioni bronchiali (8,9).

Altre osservazioni hanno valorizzato la disfunzione delle alte vie aeree come principale causa di limitazione ventilatoria ed aumentato rischio di infezioni polmonari (10,11). Più recentemente è stato ribadito come un disturbo ventilatorio di tipo restrittivo, da correlare alla rigidità, all'incoordinazione della muscolatura respiratoria, ma anche alle anomalie posturali, che limitano il movimento della gabbia toracica e dei muscoli respiratori, possa essere tra le principali cause di disturbo respiratorio nel paziente parkinsoniano (2,12).

Incoordinazione, rigidità e scarsa mobilità sarebbero anche alla base di un deficit di forza ed una precoce affaticabilità dei muscoli respiratori, con conseguenti alterazioni delle prove di funzionalità respiratoria, in particolare riduzione dei valori forzati (12-15).

Altri aspetti che possono complicare il quadro respiratorio sono l'alterata percezione della dispnea ed il deficit della tosse (16,17).

La misurazione della percezione della dispnea con una scala visuo-analogica durante respirazione contro resistenze crescenti ha evidenziato una più precoce percezione

della dispnea nei parkinsoniani rispetto a coetanei sani (16).

L'inefficacia della tosse risentirebbe del deficit della muscolatura addominale, che rende i muscoli espiratori incapaci di produrre il colpo di tosse.

Il riflesso della tosse è ridotto nelle fasi avanzate di malattia e, insieme alle difficoltà di deglutizione, rende più fragile l'albero respiratorio nei confronti delle infezioni da batteri per via aerea o ab ingestis (17).

Nella MP la funzione respiratoria risulta alterata anche durante il sonno ed interessa in particolare il ritmo del respiro, che può essere irregolare e determinare episodi di apnea o ipopnea (18,19).

Il ritmo del respiro può essere anche accelerato, sia in veglia che durante il sonno, in relazione alle difficoltà del movimento, che può determinare una respirazione più rapida e superficiale.

In realtà non può essere esclusa neppure una alterazione del controllo centrale del ritmo respiratorio, come si realizza nelle fasi REM, frequentemente coinvolte nelle alterazioni del pattern ipnico del parkinsonismo (18).

In generale, nella MP sembrano sostenibili interpretazioni che valorizzano sia un alterato controllo centrale che problematiche di tipo ostruttivo.

Interazioni della terapia farmacologica (19,20) sulla funzione respiratoria fanno particolare riferimento alle discinesie, che possono coinvolgere i muscoli inspiratori, anche in relazione ad una possibile discontinua stimolazione dopaminergica del centro del respiro a livello bulbo pontino (19), mentre le fasi di blocco motorio, che sicuramente determinano una ridotta mobilità della gabbia toracica, non sono particolarmente considerate in relazione a loro possibili effetti sul controllo centrale della respirazione.

## **Valutazione delle disfunzioni respiratorie nella MP**

La quantificazione del disturbo comprende le prove di funzionalità respiratoria, la valutazione dei muscoli respiratori, l'emogasanalisi, lo studio della diffusione alveolo-capillare e la valutazione della respirazione durante il sonno con la polisonnografia.

La spirometria è il più semplice e comune mezzo d'indagine per ricavare i volumi polmonari mobilizzabili, ossia determinati dalle modificazioni volontarie del volume polmonare.

Si basa sull'utilizzo di un circuito respiratorio chiuso, a cui il paziente, con narici chiuse da uno stringi-naso, è connesso tramite un boccaglio.

Il sistema è semplice, ma non sempre la malattia consente al paziente parkinsoniano di collaborare adeguatamente.

Un altro strumento è la pletismografia corporea, utile per valutare il volume gassoso intratoracico e le resistenze delle vie aeree, ma anche in questo caso, che richiede l'esecuzione delle prove entro una cabina a tenuta stagna, il paziente parkinsoniano richiede particolare attenzione, anche se le informazioni ottenibili con questi test giustificano lo sforzo.

Dei muscoli respiratori può essere valutata la forza tramite prove semplici e non invasive che quantificano la massima pressione inspiratoria ed espiratoria sviluppata alla bocca.

Infine la diffusione alveolo-capillare indica il passaggio dei gas dalle vie aeree al sangue, valutata attraverso la diffusione polmonare del monossido di carbonio, mentre l'emogasanalisi permette la rilevazione del pH, della pressione parziale di ossigeno ed anidride carbonica e della concentrazione del bicarbonato nel sangue arterioso.

La valutazione della respirazione durante il sonno si avvale della polisonnografia, informativa degli stadi del sonno, dei movimenti toraco-addominali, della presenza di apnee/ipopnee, di desturazione ed alterazione della funzione cardiaca. Un'alternativa molto più semplice è la pulsossimetria notturna, che però si limita a registrare riduzioni della saturazione ossiemoglobinica.

La valutazione della funzione respiratoria nel paziente parkinsoniano dovrebbe prevedere un esame obiettivo toracico, una radiografia del torace in proiezione antero-posteriore e laterale, la valutazione della dispnea anche mediante apposite scale di valutazione e gli esami strumentali descritti, quando applicabili efficacemente nella

situazione specifica del paziente.

La correlazione di queste misurazioni con i parametri tipici della malattia, inclusa la terapia, ma anche con l'età e la presenza di comorbidità è indispensabile per la loro corretta interpretazione e gli eventuali provvedimenti terapeutici.

## **Terapia dei disturbi respiratori nella MP**

L'identificazione ed il trattamento dei disturbi respiratori è cruciale per ridurre il rischio di morbilità e mortalità e migliorare la qualità di vita della persona con MP che ne soffre. Primaria attenzione deve essere dedicata alla razionalizzazione della terapia antiparkinsoniana, per ridurre eventuali discinesie, ma anche per assicurare al paziente una mobilità sufficiente.

Infatti il miglioramento dei sintomi motori dovuto alla terapia dopaminergica determina una riduzione della dispnea (16), per incremento della forza della muscolatura inspiratoria, ma anche un miglioramento della curva flusso-volume, ed un aumento dei flussi forzati (20).

In aggiunta alla terapia farmacologica della MP, la riabilitazione respiratoria può essere vista come trattamento coadiuvante, allo scopo di migliorare la dispnea e la tolleranza allo sforzo fisico (19).

Il paziente parkinsoniano mantiene la capacità di adattamento allo sforzo in fase iniziale, ma con il tempo va incontro ad un aumento del consumo di ossigeno ed una diminuzione di efficacia dello sforzo compiuto, talché un programma di allenamento ed uno stile di vita attivo sembrano consigliabili (21), poiché l'allenamento dei muscoli inspiratori ha mostrato considerevoli vantaggi nella riduzione della dispnea e di quelli espiratori nel miglioramento della tosse (22,23).

Protocolli di riabilitazione respiratoria (22,24) hanno indotto miglioramenti del pattern respiratorio, ma soprattutto della tolleranza allo sforzo, della forza dei muscoli respiratori e della riduzione del consumo di ossigeno.

## **Conclusioni**

Certamente studi ulteriori in diverse condizioni di malattia e di trattamento sono ancora da compiere, ma il ruolo positivo dello stile di vita, di una buona forma fisica e all'allenamento dei muscoli inspiratori ed espiratori fin dalla fasi precoci della MP è innegabile per prevenire o ridurre l'impatto che la ridotta efficacia muscolare delle fasi avanzate porta sulla funzione respiratoria.

I disturbi respiratori nella MP rappresentano un ulteriore esempio di comorbidità che richiede competenze specifiche extra-neurologiche ed una gestione integrata tra diversi operatori della salute e ribadiscono la necessità di efficaci reti socio-assistenziali di cui il paziente parkinsoniano possa fruire in relazione alle problematiche delle diverse fasi della malattia.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Fall PA et al.  
Mov Disord 2003;18:1312-6
- 2 Sabatè M et al.  
Arch Phys Med Rehabil 1996;77:29-34
- 3 Martignoni E et al.  
Neurol Sci 2004;25:66-71
- 4 Cosentino M et al.  
BMC Health Services Research 2005;5:26
- 5 Linee guida per il trattamento della Malattia di Parkinson 2002.  
Neurol Sci 2002 Suppl vol 23
- 6 Paulson GD et al.  
Neurology 1970;20:14-7
- 7 Mier M.  
J Am Geriatr Soc 1967;15: 230-8
- 8 Obenour WH et al.  
Am Rev Respir Dis 1972;105:382-7
- 9 Neu HC et al.  
Am Rev Respir Dis 1967;95:33-47
- 10 Vincken WG et al.  
Chest 1989;96:210-2
- 11 Bogaard JM et al.  
Am Rev Respir Dis 1989;139:610-4
- 12 De Pandis MF et al.  
Neurol Sci 2002; 23 Suppl 2: S69-S70
- 13 Polatli E et al.  
J Neurol 2001;8:341-5
- 14 Hovestadt A et al.  
J Neurol Neurosurg and Psychiat 1989;52:329-33
- 15 Tzelepis GE et al.  
Am Rev Respir Dis 1988;138:266-71
- 16 Weiner P et al.  
Can J Neurol Sci 2002;29:68-72
- 17 Ebihara S et al.  
Chest 2003;124:1009-15



- 18 Apps MCP et al.  
J Neurol Neurosurg and Psychiat 1985;48:1240-5
- 19 De Keyser et al.  
Neurol 1985;35:235-7
- 20 Herer B et al.  
Chest 2001;119:387-93
- 21 Canning CG et al.  
Arch Phys Med Rehabil 1997;78:199-207
- 22 Inzelberg R et al.  
Can J Neurol Sci 2005;32:213-7
- 23 Saleem AF et al.  
NeuroRehab 2005;20:323-33
- 24 Koseoglu F et al.  
Funct Neurol 1997;12:319-25

## NUOVI ASPETTI DI FISIOPATOLOGIA DEL DLB E PDD

**PierFranco Spano, Arianna Bellucci**

*Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Università di Brescia*

La demenza associata alla malattia di Parkinson (PDD) e la demenza con corpi di Lewy (DLB) sono di solito indicate come "demenze a corpi di Lewy".

Secondo i criteri dettati dalla "one-year rule" la DLB viene diagnosticata quando un paziente presenta demenza in maniera predominante, mentre la PDD viene diagnosticata quando un paziente sviluppa danno cognitivo in seguito alla previa presentazione di sintomi di parkinsonismo, anche se dal punto di vista clinico che neuropatologico è molto difficile distinguere DLB e PDD poiché presentano innumerevoli similitudini.

Per esempio, nella DLB si osserva una maggiore presenza di corpi di Lewy nei lobi temporali, ma nella maggior parte delle regioni corticali il contenuto di corpi di Lewy non è diverso da quello che si osserva nei pazienti affetti da PDD (2).

Sottili differenze che riguardano il tipo e la severità della patologia influiscono sul fenotipo clinico.

L'aumento dei corpi di Lewy a livello temporale nella DLB correla con la caratteristica precoce insorgenza delle allucinazioni visive piuttosto che con la durata e con la severità della demenza (1).

La comparsa della sintomatologia della DLB e PDD è dovuta al deficit colinergico a livello corticale, ad un'ingente diminuzione di dopamina nel nucleo caudato e alla perdita delle cellule dopaminergiche nella sostanza nigra e delle terminazioni dopaminergiche striatali.

I corpi di Lewy sono inclusioni sferiche eosinofiliche intracitoplasmatiche composte da varie proteine aggregate in forma fibrillare, delle quali l' $\alpha$ -sinucleina è la più abbondante. La scoperta che mutazioni e moltiplicazioni nel gene che codifica per alfa-sinucleina sono responsabili dell'insorgenza di forme familiari di DLB e PDD suggerisce che specie patologiche di questa proteina possono essere implicate nella patogenesi di queste malattie (7).

I meccanismi attraverso i quali l' $\alpha$ -sinucleina induce morte neuronale sono attualmente molto studiati attraverso l'impiego di modelli "in vivo" ed "in vitro".

L' $\alpha$ -sinucleina è una proteina molto abbondante a livello delle sinapsi ed è in grado di esercitare molteplici funzioni, per esempio può regolare il rilascio di dopamina, controlla il riciclo vescicolare, ha un'azione chaperone-like e insieme ad altre molecole è in grado di proteggere le terminazioni presinaptiche da insulti dannosi (3).

Nei corpi di Lewy l' $\alpha$ -sinucleina è aggregata in forma fibrillare.

La perdita della funzionalità della proteina dovuta alla sua aggregazione è probabilmente correlata alla comparsa di disfunzioni neuronali e all'induzione dei processi neurodegenerativi (3).

Numerosi fattori sembrano contribuire all'aggregazione patogenetica di questa proteina, come per esempio il suo taglio a livello carbossi-terminale (6).

Inoltre, altre proteine, anche non direttamente legate ad  $\alpha$ -sinucleina, come heat shock proteins e altri chaperones possono indubbiamente giocare un ruolo influente nella patogenesi delle demenze a corpi di Lewy, nonostante ciò non è ancora noto quali siano i fattori scatenanti che possono indurre la sua aggregazione patogenetica nelle forme sporadiche di DLB e PDD (5).

Recenti studi indicano inoltre che lesioni a livello del sistema vascolare sono frequenti nei pazienti affetti da DLB (4), e suggeriscono che la vulnerabilità di questo sistema, che potrebbe comportare una conseguente riduzione di apporto di nutrienti ed ossigeno in diverse aree cerebrali, potrebbe costituire un fattore di rischio per lo sviluppo della patologia.

Studi "in vitro" infatti indicano che la deprivazione da glucosio induce la formazione di inclusioni alfa-sinucleina-positve costituite da aggregati fibrillari della proteina in colture primarie di neuroni dopaminergici di ratto ed in cellule di neuroblastoma umano differenziate verso un fenotipo dopaminergico, suggerendo che, una riduzione dell'apporto di glucosio possa indurre l'aggregazione patognetica della proteina.

In seguito alla deprivazione da glucosio si osserva un aumento dei livelli di  $\alpha$ -sinucleina che potrebbe essere responsabile dell'induzione dell'aggregazione della proteina e di BiP, uno chaperone che fa parte delle heat shock proteins che è in grado di legare l' $\alpha$ -sinucleina e ne media l'internalizzazione.

All'interno delle inclusioni alfa-sinucleina-positve si osserva la presenza del trasportatore di membrana per la dopamina (DAT).

Il trattamento con dopamina in seguito alla deprivazione da glucosio esacerba la formazione di inclusioni DAT ed alfa-sinucleina positive nelle cellule dopaminergiche, mentre quando somministrata da sola, la dopamina aumenta il contenuto di  $\alpha$ -sinucleina e DAT a livello della membrana plasmatica.

Questi risultati suggeriscono che alfa-sinucleina possa essere legata al DAT, come successivamente confermato da studi di immunoprecipitazione e che possa essere coinvolta nel suo trafficking.

Il trattamento con cocaina e agonisti dei recettori D2/D3 per la dopamina in seguito a deprivazione da glucosio e trattamento con dopamina esercita un'azione protettiva, contrastando l'aumento di alfa-sinucleina e la sua aggregazione.

Queste osservazioni indicano che disfunzioni nel metabolismo del glucosio potrebbero essere coinvolte nell'induzione dell'aggregazione patologica di  $\alpha$ -sinucleina nelle cellule dopaminergiche, che conseguentemente potrebbe determinare una disfunzione dei neurone riducendo il contenuto di DAT a livello delle sinapsi.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Aarsland D, Ballard CG, Halliday G:  
Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies  
the same entity?  
J Geriatr Psychiatry Neurol 2004, 17: 137-145
- 2 Burn DJ:  
Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia.  
Curr Opin Neurol 2006, 19: 572-579
- 3 Dev KK, Hofele K, Barbieri S, Buchman VL, van der PH:  
Part II: alpha-synuclein and its molecular pathophysiological role  
in neurodegenerative disease.  
Neuropharmacology 2003, 45: 14-44
- 4 Jellinger KA:  
Prevalence of vascular lesions in dementia with Lewy bodies.  
A postmortem study.  
J Neural Transm 2003, 110: 771-778
- 5 Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, Brooks DJ,  
Dickson DW, Dubois B, Emre M, Fahn S, Farmer JM, Galasko D, Galvin JE,  
Goetz CG, Growdon JH, Gwinn-Hardy KA, Hardy J, Heutink P, Iwatsubo T,  
Kosaka K, Lee VM, Leverenz JB, Masliah E, McKeith IG, Nussbaum RL,  
Olanow CW, Ravina BM, Singleton AB, Tanner CM, Trojanowski JQ, Wszolek ZK:  
DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology,  
and biomarkers.  
Neurology 2007, 68: 812-819
- 6 Tofaris GK, Spillantini MG:  
Alpha-synuclein dysfunction in Lewy body diseases.  
Mov Disord 2005, 20 Suppl 12: S37-S44
- 7 Tofaris GK and Spillantini MG:  
Physiological and pathological properties of alpha-synuclein.  
Cell Mol Life Sci 2007

## SINDROME DI RICHARDSON, ACINESIA PURA E PSP: CARATTERIZZAZIONE CLINICA

**Giovanni Fabbrini, Maria Bloise, Donatella Ottaviani**

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

La Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP) è una malattia neurodegenerativa ad andamento progressivo che si manifesta con paralisi sopranucleare dello sguardo sul piano verticale, bradicinesia, rigidità assiale, instabilità posturale precoce con cadute a terra, paralisi pseudobulbare e demenza sottocorticale (tabella 1).

Nel 1964 Steele, Richardson e Olszewski hanno descritto per primi la PSP come un'entità clinico-patologica distinta, ma è solo negli ultimi 10-15 anni che la PSP è stata meglio caratterizzata dal punto di vista clinico e neuropatologico.

Il tasso di prevalenza è valutato tra 5,4 e 6,0 casi per 100.000 abitanti, l'età media di esordio di malattia è compreso tra i 65 e i 69 anni, la durata media di malattia tra esordio dei sintomi e decesso è tra i 5 ed i 7 anni (1).

Finora non sono stati identificati chiari fattori di rischio o protettivi: il fumo, in particolare, non è stato dimostrato essere un fattore protettivo, al contrario di quanto osservato nella malattia di Parkinson (2,3).

E' stata suggerita la presenza di un'associazione fra la PSP, diagnosticata clinicamente, ed ipertensione arteriosa; tuttavia, in uno studio nella quale la diagnosi di PSP veniva confermata a livello anatomico-patologico la percentuale di pazienti con PSP affetta da ipertensione arteriosa non era maggiore di quanto osservato in una popolazione di controllo (OR 0.60, CI 95% 0.20-1.76) (4).

Va comunque sottolineato che una malattia cerebrovascolare con interessamento dei gangli della base può simulare clinicamente il quadro neurodegenerativo della PSP.

La bradicinesia è presente in circa la metà dei pazienti al tempo della diagnosi e nel 95% dei pazienti durante il decorso della malattia, e una sindrome di tipo frontale si sviluppa nella maggior parte dei casi (80% dei casi in totale, 52% nel corso del primo anno di malattia).

La diagnosi di PSP è agevole, quando la malattia si presenta nella sua forma tipica (5). Sindromi clinicamente atipiche possono però arrivare fino ad un 40% del totale di casi di diagnosi di PSP confermate post-mortem.

La diagnosi differenziale della PSP include altre condizioni con quadri clinici simili, le così dette sindromi pseudo-PSP; tali quadri clinici d'esordio, simili alla PSP, si descrivono, infatti, in casi di malattia di Parkinson, atrofia multisistemica, degenerazione corticobasale, malattia da prioni, malattia cerebrovascolare, quadri infettivi (malattia di Whipple) (6-7).

Neuropatologicamente la PSP è caratterizzata dalla presenza di accumuli neurofibrillari e di neuropilo a livello dei gangli della base ed in altre regioni cerebrali.

Queste alterazioni sono associate a perdita neuronale, gliosi e degenerazione neuronale granulovacuolare o degenerazione neuronale argirofila con rigonfiamento (8).

La PSP, diversamente dalla malattia di Parkinson e dalla atrofia multisistemica, che sono sinucleinopatie, è primariamente una taupatia caratterizzata dalla formazione di Tau iperfosforilata e conseguente alterazione della funzione dei microtubuli assionali. La presenza di astrociti tau-positivi è suggestiva di PSP (8).

Le alterazioni patologiche corticali sono variabili e meno importanti rispetto a quelle trovate nella demenza frontotemporale con parkinsonismo causata da alterazioni genetiche del cromosoma 17.

Diversi gruppi di studio hanno inoltre dimostrato che i pazienti con la PSP presentano con maggiore frequenza la ricorrenza di un allele (A0) di un introne polimorfico del gene della proteina tau (9).

Il significato fisiopatologico di tale associazione rimane ancora sconosciuto.

Tra le caratteristiche cliniche più rilevanti della PSP è annoverata la scarsa o assente risposta alla levodopa. Recentemente tuttavia la definizione clinica della PSP è stata rivista alla luce di alcuni studi di confronto clinico-patologico.

Sono stati identificati due fenotipi distinti, il primo caratterizzato dalla classica sintomatologia della PSP, denominato sindrome di Richardson, ed il secondo da esordio simmetrico della bradicinesia, tremore e presenza di moderata risposta alla Ldopa nelle fasi iniziali, denominato PSP-P (10).

Inoltre, seppur più raramente, casi di PSP confermati istologicamente possono presentarsi clinicamente con quadri di acinesia pura e freezing della deambulazione.

Di estremo interesse è il concetto che la differente espressione fenotipica di queste forme cliniche è determinata da una diversa entità e distribuzione dei depositi di TAU iperfosforilata (11).

Purtroppo, a dispetto degli importanti progressi nello studio clinico e neuropatologico della PSP durante l'ultimo decennio, questa rimane ancora una diagnosi di malattia con una prognosi grave e con sola possibilità di terapia sintomatiche e palliative.

E' necessario effettuare degli studi mirati alla valutazione del ruolo di nuovi farmaci sintomatici, di farmaci a possibile azione neuroprotettiva e di altri trattamenti di tipo non-farmacologico.

Recentemente è divenuta disponibile una scala clinica appropriata per lo studio della storia naturale e della progressione clinica della PSP, che può risultare uno strumento utile per studi osservazionali e per trials clinici (12).

**Tabella 1 ● Sintomi di più frequente riscontro in corso di Paralisi Sopranucleare**

Progressiva
Instabilità posturale
Cadute
Bradicinesia
Rigidità assiale
Segni di disfunzione frontale
Disturbi della motilità oculare
Spasticità facciale
Insonnia
Disartria spastica/atassica
Disfagia faringea
Incontinenza urinaria
Stipsi
Psicosi
Depressione
Aprassia
Distonia
Tremore

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA.  
Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990.  
*Neurology* 1997; 49:1284-1288.
- 2 Davis PH, Golbe LI, Duvoisin RC, Schoenberg BS.  
Risk factors for progressive supranuclear palsy.  
*Neurology* 1998; 38:1546-1552.
- 3 Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G et al.  
Smoking habits in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy.  
*Neurology* 2000; 54:114-119, 2000
- 4 Colosimo C, Osaki Y, Vanacore N, Lees AJ.  
Lack of association between progressive supranuclear palsy and arterial hypertension: a clinico-pathological study.  
*Mov Disord* 2003;18;18:694-7.
- 5 Litvan I, Agid Y, Calne D et al.  
Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP International Workshop.  
*Neurology* 1996; 47:1-9.
- 6 Birdi S, Rajput AH, Fenton M et al.  
Progressive supranuclear palsy diagnosis and confounding features: report on 16 autopsied cases.  
*Mov Disord* 2002;17:1255-1264.
- 7 Pezzella F, Paglia MG, Colosimo C.  
Cerebrospinal fluid analysis for Whipple's disease in patients with progressive supranuclear palsy.  
*Mov Disord* 2004;19:220-222.
- 8 Litvan I, Mangone CA, McKee A et al.  
Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study.  
*J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1996; 60:615-620.
- 9 Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ et al.  
Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy.  
*Ann Neurol* 1997;41:277-281.
- 10 Williams DR, De Silva R, Pavior DC et al.  
Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism.  
*Brain* 2005;128:1247-1258.

- 11 Williams DR, Holton JL, Strand C et al.  
Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome.  
Brain 2007; 130:1566-1576.
- 12 Golbe LI, Ohman-Strickland PA.  
A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy.  
Brain 2007;130:1552-1565.



## IPERTERMIA MALIGNA

**Marco Onofri, Astrid Thomas**

*Neurofisiopatologia Università "G. D'Annunzio",  
CeSI, Fondazione Università "G. D'Annunzio",  
Unità Neurologia Comportamentale e Disordini del Movimento,  
Chieti-Pescara*

L'ipertermia Maligna è un termine comunemente ed erroneamente usato per indicare la Sindrome Maligna da Neurolettici; questa è caratterizzata dalla triade clinica costituita da rigidità, disautonomia e alterazione dello stato mentale. (1)

Per definizione la Sindrome Maligna da Neurolettici è causata da farmaci della classe dei neurolettici.

Compare in genere rigidità marcata con acinesia di gravità tale da allettare il paziente.

Possono seguire rhabdmiolisi con incremento dei livelli ematici di CPK e mioglobinemia, con mioglobinuria che a sua volta induce una rapida insufficienza renale.

La disfagia può divenire grave al punto da condurre a polmonite da aspirazione. Il paziente diviene mutacico ed il livello di coscienza può fluttuare.

La disautonomia è spesso il sintomo dominante con febbre, tachipnea, tachicardia e pressione arteriosa labile.

Con l'introduzione dei neurolettici atipici (prevalentemente clozapina, quietapina e olanzapina) i casi caratterizzati dal quadro conclamato sono divenuti fortunatamente rari, e l'incidenza attuale sembra essere attorno allo 0.02% dei pazienti.

Sono però note le cosiddette forme fruste, in cui non si assiste ad aumento di CPK o delle mioglobinemia (2)

Tutti i gruppi di età possono essere affetti, è più comune nei maschi. I sintomi appaiono in genere nella prima settimana dopo l'introduzione del neurolettico, ma possono essere conseguenti a cambiamenti di dose del farmaco.

Sono descritti casi sviluppati dopo la somministrazione di una singola dose di neurolettici (3).

Quasi la metà dei casi di ipertermia maligna sono comparsi in seguito alla somministrazione di aloperidolo, ma in pratica tutte le classi di farmaci dotati di proprietà antagonista per i recettori D2 sono stati imputati, includendo in essi la metoclopramide.

La diagnosi è clinica ed è basata sulla presenza di aspetti clinici nel contesto di un'anamnesi positiva per l'esposizione ai neurolettici.

Oltre all'aumento delle CPK e delle mioglobina (che possono essere assenti) può essere presente leucocitosi.

Comunemente l'ipertermia maligna viene erroneamente inquadrata come setticemia acuta, che in ogni caso deve essere esclusa da esami appropriati.

La diagnosi differenziale include la sindrome serotoninergica, la catatonìa letale (estremamente rara dall'introduzione dei neurolettici, considerata una complicanza della schizofrenia) l'intossicazione da monossido di carbonio, la tossicità da salicilati amfetamine, cocaina e fenciclidina (angel dust) (4).

La terapia implica la cessazione del neurolettico, la somministrazione di dopaminoagonisti (bromocriptina, apomorfina, lisuride), la riduzione della rigidità muscolare con farmaci che bloccano il rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico come il dantriolene.

Nessuno dei trattamenti proposti è stato però validato da trial controllati.

C'è comunque una indicazione cogente al tentativo di trattamento in quanto la mortalità è vicina al 20% (5).

Classicamente vengono somministrati 2.5mg di bromocriptina per sondino nasogastrico e se questa dose non è seguita da ipotensione si aumenta fino a 15 mg di bromocriptina die (6)

Nella nostra clinica somministriamo domperidone 30mg ogni otto ore ondansetron 4mg e.v. ogni otto ore e apomorfina 50-100mg/die.

Il dantriolene è somministrato in vena alla dose di 1mg/kg, valutando il livello di CPK, fino a raggiungere i 10mg/kg.

Poiché il dantriolene è alcalino, bisogna prestare attenzione alle fuoriuscite dalla vena. Gli anticolinergici devono essere evitati perché facilitano la disautonomia-diaforesi (7). La maggior parte dei pazienti devono essere ricoverati in unità di terapia intensiva per predisporre il trattamento di complicanze quale la mioglobinuria, la disidratazione, la polmonite ab ingestis e l'embolia polmonare.

Una recentissima analisi di 271 casi ha però messo in evidenza come l'efficacia del dantriolene come terapia di prima scelta sia discutibile e come siano stati segnalati numerosi casi refrattari alla terapia.

Statisticamente è stato però osservato che se la terapia neurolettica causativa della sindrome era una monoterapia, il tempo necessario per le remissioni dei sintomi veniva ridotto dal dantriolene, se la terapia causativa era multipla o consistente nella somministrazione di litio, la somministrazione di dantriolene non modificava il decorso. (8)

L'ipertermia Maligna propriamente detta è però disgiunta dalla Sindrome Maligna da Neurolettici, e una definizione appropriata nel contesto clinico, viste le due definizioni nella letteratura in lingua inglese, dovrebbe essere proposta.

L'ipertermia Maligna propriamente detta della letteratura inglese è una condizione familiare rara (1/50 000) caratterizzata dall'insorgenza di febbre, rigidità muscolare e mioglobinemia che compare durante l'anestesia generale.

I pazienti a rischio presentano elevata concentrazione di CPK muscolare a riposo e anormale test della contrattura all'alotano-caffeina eseguito sulla biopsia muscolare. L'ipertermia maligna propriamente detta è per tanto una malattia miopatica, generalmente ereditata in via autosomica dominante.

Compare in conseguenza dall'esposizione a anestetici inalatori alogenati (più frequentemente l'alotano, più raramente l'enflurano e l'isoflurano) e a miorelassanti depolarizzanti quali la succinilcolina (9).

Pochi minuti dopo l'esposizione compaiono segni costituiti da iperpiressia, rigidità muscolare (contrattura con silenzio elettromiografico) e slivellamento della coscienza.

Compaiono rapidamente iperkaliemia, ipercalcemia, acidosi lattica e mioglobinuria. Il livello delle CPK raggiunge 20000U in 12-24 h.

La mortalità attuale è del 10%.

La causa sembra essere un difetto nel trasporto di calcio nel reticolo sarcoplasmatico. Il rischio di ipertermia maligna è elevato nei pazienti portatori di altre miopatie quali la distrofia muscolare, la distrofia miotonica e le miopatie congenite.

L'ipertermia Maligna propriamente detta è trattata con il dantriolene anche in via preventiva.

A causa della similarità tra le due condizioni spesso i termini Ipertermia Maligna e Sindrome Maligna da Neurolettici vengono confusi.

Proponiamo di differenziare con maggior rigore anche in lingua italiana le due sindromi, riservando il termine di Ipertermia Maligna alla patologia muscolare indotta da anestetici e/o succinilcolina, e utilizzando il termine di Ipertermia da Neurolettici o Iperpiressia da Neurolettici per le forme indotte da neurolettici.

Quest'ultima può comparire nel corso della Malattia di Parkinson, secondariamente alla somministrazione di neurolettici o alla sospensione di terapia o spontaneamente; le definizioni suggerite sono Iperpiressia in Parkinson o Acinesia Acuta o Crisi Acinetica o Sindrome Maligna (10, 11)

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Delay J, Pichot P, Lempérière T.  
Un neuroleptique majeur non phénothiazine et non resépineuric l'halopéridol dans le traitement des psychoses.  
*Ann Med Psychol* 1960; 118: 145-152
- 2 Shalev A, Munitz H. The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction.  
*Acta Psychiatr Scand* 1986; 73: 337-347.
- 3 Klein SK, Levinsohn MW, Blumer JL.  
Accidental chlorpromazine ingestion as a cause of neuroleptic malignant syndrome in children.  
*J Pediatr* 1985; 107: 970-973
- 4 Caroff SN, Mann SC, Cabrera Campbell E.  
Neuroleptic malignant syndrome.  
*Adverse Drug React Bull* 2001; 799-802.
- 5 Shalev A, Hermesh H, Munitz H.  
Mortality from neuroleptic malignant syndrome.  
*J Clin Psychiatry* 1989; 50: 18-25
- 6 Kipps CM, Fung VS, Grattan-Smith P, de Moore GM, Morris JG.  
Movement disorder emergencies.  
*Mov Disord.* 2005 Mar;20(3):322-34.
- 7 Rosebush PI, Garside S, Mazurek MF.  
Recognizing neuroleptic malignant syndrome.  
*CMAJ.* 2004 May 25;170(11):1645.
- 8 Reulbach U, Ditsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, Bleich S.  
Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome.  
*Crit Care.* 2007;11(1):R4.(doi:10.1186/cc5148)
- 9 Ellis FR, Halsall PJ, Christian AS.  
Clinical presentation of suspected malignant hyperthermia during anaesthesia in 402 probands.  
*Anaesthesia.* 1990 Oct;45(10):838-41.
- 10 Onofrej M, Thomas A.  
Acute Akinesia in Parkinson disease.  
*Neurology.* 2005 Apr 12;64(7):1162-9.
- 11 Thomas A, Onofrej M.  
Akinetic crisis, Acute Akinesia, neuroleptic malignant-like syndrome, Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome, and malignant syndrome are the same entity and are often independent of treatment withdrawal.  
*Mov Disord.* 2005 Dec;20(12):1671

## LA SINDROME SEROTONINERGICA

**Giuseppe Meco, Alfonso Rubino**

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

La Sindrome Serotoninergica (SS), o più propriamente Tossicità da Serotonina (serotonin toxicity, ST) è un complesso di sintomi largamente attribuibili a cambiamenti nella sensibilità del sistema recettoriale serotoninergico, solitamente indotti dalla combinazione di due o più sostanze in grado di potenziare la neurotrasmissione della monoamina.

La SS si manifesta come un continuum di effetti clinici crescenti per numero e gravità. Il range varia da sintomi aspecifici e di lieve entità (es. nausea, febbricola, tachicardia, sudorazione profusa, diarrea e stato di agitazione) a condizioni potenzialmente fatali come l'ipertermia e la rigidità (1-3).

L'effettiva incidenza della SS non è nota, ciò probabilmente è da attribuire anche al fatto che non sempre il clinico è in grado di riconoscerla.

Sebbene possa regredire anche spontaneamente o con la sospensione del farmaco "serotoninergico", una continua assistenza medica che possa garantire le normali funzioni vitali ed un trattamento specifico sono misure terapeutiche raccomandabili.

### Diagnosi

L'introduzione negli ultimi 15 anni di nuove classi di antidepressivi con la spiccata proprietà di incrementare la trasmissione serotoninergica nel sistema nervoso centrale ha reso la SS un rilevante problema clinico.

Il primo caso ricondotto ad una tossicità da serotonina è stato riportato nei primi anni 80, descritto come una reazione tossica (4) associabile alla sindrome comportamentale serotoninergica osservata in modelli animali.

Prima di questo, diversi casi con sintomatologia simile in pazienti che assumevano "agenti serotoninergici" erano stati riportati in letteratura, ma mai ricondotti ad una ST.

Il termine "sindrome serotoninergica" venne introdotto nel 1991 da Sternbach (6), che, rivedendo i 38 casi precedentemente descritti, la inquadrò come una distinta entità clinica.

Sebbene i criteri stabiliti dall'autore (tabella 1) siano stati largamente utilizzati per definire la maggior parte dei casi di ST presenti in letteratura, la loro validità diagnostica non è mai stata adeguatamente dimostrata.

Le sequele cliniche della sindrome serotoninergica sarebbero meglio descritte come un continuum di effetti tossici (7,8) (dose-dipendente); pertanto la proposta di criteri diagnostici, se pur di supporto perché non venga trascurata tale condizione, crea una dicotomia in conflitto con il continuum che caratterizza la tossi-sindrome.

Inoltre, in base ai criteri stabiliti da Sternbach, per porre diagnosi basterebbero solo 3 dei 10 sintomi elencati; così facendo verrebbero incluse numerose altre condizioni mediche data la loro assoluta aspecificità.

**Tabella 1 ● Criteri per la diagnosi della Sindrome Serotoninergica**

- 
- Si devono manifestare almeno tre dei seguenti sintomi in concomitanza all'aumento della dose di un farmaco ad azione serotoninergica o alla sua associazione con una terapia farmacologica in corso:
    - Agitazione
    - Alterazioni comportamentali (stati confusionali, ipomania)
    - Mioclono
    - Iperriflessia
    - Sudorazione
    - Brividi
    - Tremore
    - Diarrea
    - Assenza di coordinazione dei movimenti
    - Febbre
  - Non devono essere presenti altri fattori eziologici quali infezioni, squilibri metabolici, assunzione di sostanze d'abuso e fenomeni di astinenza
  - Non deve essere stato somministrato alcun antipsicotico prima dell'insorgenza dei sintomi e deve essere mantenuto lo stesso dosaggio se il farmaco veniva già assunto
- 

Pertanto, è stato proposto che per porre diagnosi di SS dovesse essere presente una triade di manifestazioni neuro-eccitatorie che contemplino (1) l'iperattività neuromuscolare, (2) le alterazioni del sistema autonomico e (3) alterazioni dello stato mentale (9,10) (tabella 2).

**Tabella 2 ● Caratteristiche cliniche.**

---

<i>Effetti Neuromuscolari</i>	<i>Effetti autonomici</i>	<i>Alterazioni stato mentale</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Ipereflessia</li><li>● Clono</li><li>● Mioclono</li><li>● Brividi</li><li>● Tremore</li><li>● Ipertonia/rigidità</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Ipertermia: moderata &lt; 38.5°C; severa ≥ 38.5°C</li><li>● Tachicardia</li><li>● Sudorazione</li><li>● Flushing</li><li>● Midriasi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Agitazione</li><li>● Ipomania</li><li>● Ansia</li><li>● Confusione</li></ul>

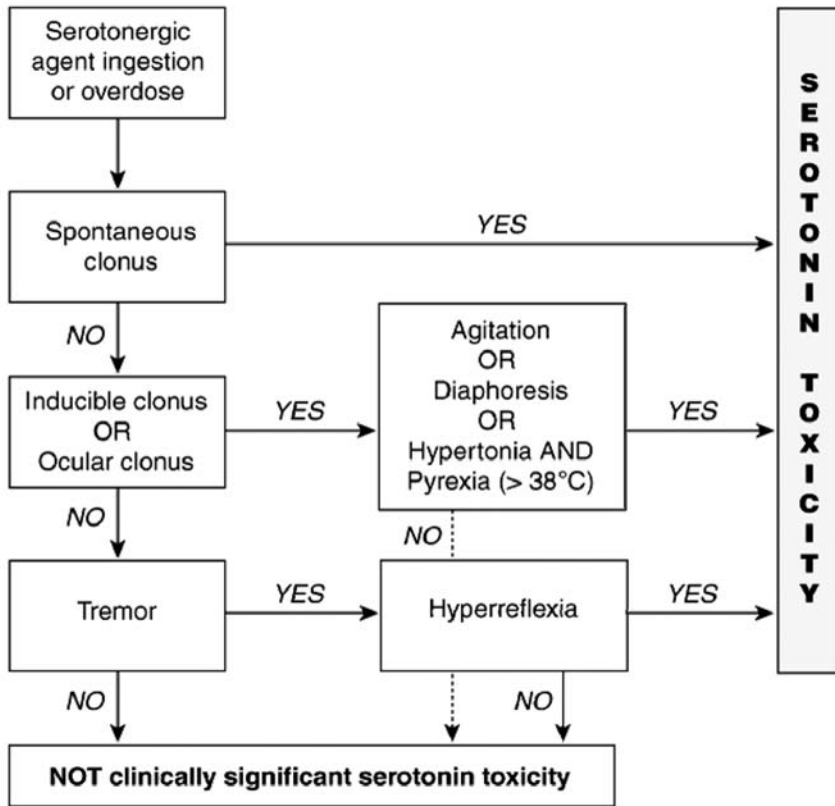
---

In un recente studio la Hunter Area Toxicology Service (HATS), dall'osservazione degli effetti da overdose di agenti serotoninergici riscontrati su un campione di oltre 2000 pazienti, ha sviluppato un algoritmo diagnostico (tabella 3) (1) che individua pazienti con una tossicità da Serotonina clinicamente significativa.

Questi criteri presentano una specificità ed una sensibilità superiore a quelli precedentemente adottati per le forme di SS di grado severo.

Semberebbe comunque che la sensibilità e la specificità siano tali esclusivamente nei casi con un elevato livello di intossicazione da serotonina; pertanto sarebbero necessari studi che ne valutino la validità in una popolazione "non-overdose" (11).

Tabella 3 ● Diagramma criteri per predizione ST secondo Hunter (1)



### Manifestazioni cliniche

Clinicamente, una franca ST si presenta in maniera rapida, non appena il secondo “agente serotonergico” raggiunge in concentrazioni adeguate il circolo ematico. Il quadro è generalmente allarmante e rapidamente progressivo: il paziente diviene ipervigile, ansioso, con tremore e iperreflessia; potrebbero essere evidenti clonie o mioclonie.

I segni di attivazione neuro-muscolare sono generalmente più marcati agli arti inferiori per poi tendere a diffondere all’intero organismo con l’aumentare dei livelli di tossicità; il tremore può raggiungere proporzioni tali da causare la caduta del paziente dal letto. Successivamente le manifestazioni disautonomiche tendono a divenire più evidenti con febbre, profusa sudorazione, midriasi, tachicardia e tachipnea; questi sintomi tendono a fluttuare, ma non sempre raggiungono gradi così severi da necessitare di un trattamento specifico.

Altre manifestazioni cliniche possono includere brividi fino anche al trisma e all’opistotono. L’aumento del tono muscolare (di tipo piramidale) si sviluppa tardivamente e solo in casi severi; può comunque coinvolgere anche i muscoli del tronco, interferendo con una fisiologica ventilazione.

L’aumento del tono, la diminuzione della  $Pa_{CO_2}$  (tale da poter richiedere anche l’intubazione), e l’ipertermia rappresentano i sintomi che maggiormente mettono a repentaglio la vita del paziente (12).

Gli esami di laboratorio difficilmente danno un contributo importante ai fini diagnostici, ma potrebbero essere utili per escludere patologie che presentano un esordio simile. Un modesto aumento dei leucociti e del CPK sono segni aspecifici di possibile riscontro. La diagnosi differenziale generalmente viene posta con la sindrome maligna da neurolettici (NMS) sebbene determinate caratteristiche rendono improbabile errori diagnostici; in particolare la rigidità di tipo extrapiramidale e la bradicinesia (caratteristiche neuromuscolari proprie della NMS) sono facilmente distinguibili dall'iperinesia e le clonie tipiche della SS; inoltre la progressione dei sintomi (dura poche ore nella SS, giorni nella NMS) e l'anamnesi farmacologica (SS prevedibile e dose relata; NMS idiosincrasica e indipendente dal dosaggio), quando disponibili, agevolano la diagnosi (13,14). Altra sindrome che può entrare in diagnosi differenziale è rappresentata dal delirium anticolinergico, che sebbene si presenti anch'esso con una riduzione dei livelli di coscienza, tachicardia ed ipertensione, può essere facilmente discriminato dalle caratteristiche della cute e delle mucose, tipicamente secche, nonché dall'assenza di iperreflessia, di ipertonìa o di clonie. La profusa sudorazione, le clonie e l'iperreflessia dovrebbero essere dirimenti anche nell'escludere una possibile sintomatologia da astinenza (alcolica o da benzodiazepine) (12).

## Farmaci implicati

Non è semplice definire quali farmaci possano comportarsi come "agenti serotoninergici". Nei case-reports presentati da Sternbach il confine si restringeva a inibitori del reuptake della serotonina (SRI), I-MAO e L-triptofano, precursore della monoamina; sebbene ciò possa essere estremamente riduttivo, l'estensione del termine "agente serotoninergico" a qualunque farmaco possa modulare l'attività serotoninergica, includerebbe troppi presidi terapeutici comunemente usati in campo neurologico o come psicostimolanti, complicando il tentativo di un'adeguata comprensione del fenomeno.

Ciò è meglio esplicitato dall'osservazione degli effetti del MDMA (Estasi), noto relaser serotoninergico (15), che è stato comunemente considerato un possibile agente eziologico di ST. In realtà MDMA ha un effetto relaser anche sulla dopamina, che ricopre un ruolo importante nello sviluppo sia dell'iperattività (16) che dell'ipertermia (17).

Nello specifico sembrerebbe che l'ipertermia che si osserva in questa forma di tossicità sia dovuta all'agonismo per il recettore D<sub>1</sub>, differenziandola dall'ipertermia che si manifesta nei casi di interazione tra un I-MAO ed un SRI (interazione farmacologica con il maggior rischio di precipitare in una SS), che è invece da ricondurre all'attivazione del recettore 5-HT<sub>2A</sub>; ed è pertanto evidente come l'attivazione di differenti classi neurotrasmettitoriali possa dare origine a effetti clinici comuni (11).

Questo inoltre sottolinea l'importanza dell'identificazione di pazienti che fanno uso di stupefacenti che possono mimare una sindrome serotoninergica dovuta a meccanismi non-serotoninergici.

D'altra parte è interessante sottolineare che vi è stato, un incremento di case-reports di SS dovuto a farmaci che non presentano una specifica azione di potenziamento sulla neurotrasmissione della serotonina, come ad esempio l'olanzapina (antagonista recettore 5-HT<sub>2A</sub>) (18-20), la mirtazapina (antagonista non-specifico recettore 5-HT) (21,22), e agonisti selettivi recettore 5-HT<sub>1D</sub>(23), sebbene sulla base di una sintomatologia sostanzialmente aspecifica.

Di fatto, le ancora scarse conoscenze dei meccanismi fisiopatologici rendono ardua una chiara individuazione dei fattori causali.

Nella figura 1 sono riportati schematicamente tutti i farmaci potenzialmente in grado di originare una SS.

## Trattamento

Sebbene la maggior parte dei casi regredisca spontaneamente o con la sospensione dell'"agente serotoninergico", sarebbe inappropriato non garantire un trattamento più specifico.

E' pertanto raccomandabile, una volta posta la possibile diagnosi di SS, un rapido

trasferimento ad un pronto soccorso medico e, se disponibile, una consulenza tossicologica, perché possano essere attuate le più adeguate strategie terapeutiche (12).

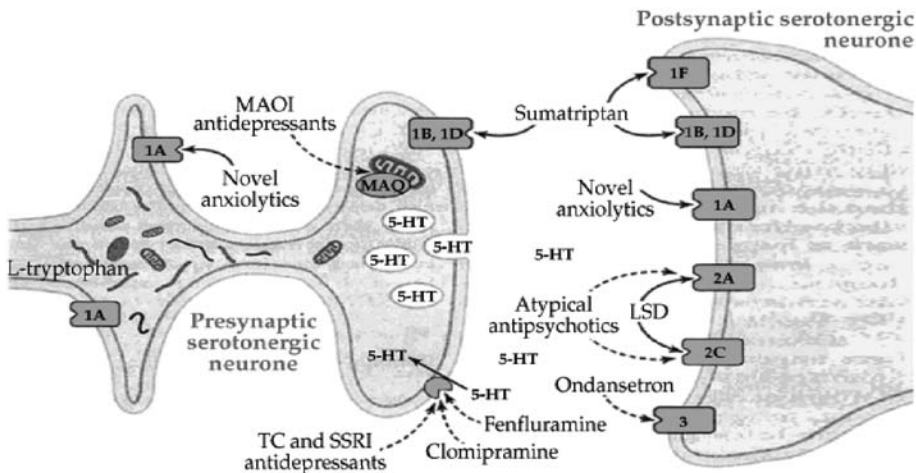
Il protocollo proposto dalla HATS costituito sui dati e le raccomandazioni rivisitate da Gillman (13,24), prevede l'utilizzo di Ciproptadine, un antagonista dell'istamina e della serotonina, al dosaggio iniziale di 12mg, seguito eventualmente da 4-8mg ogni 6 ore. Poiché il farmaco è disponibile esclusivamente per somministrazione orale, in caso di persistenza della sintomatologia, potrebbe essere necessario la somministrazione di 50-100mg di Clorpromazina i.m. o i.v.; in questo caso si dovrebbe optare per la contemporanea somministrazione di fluidi onde evitare la possibile crisi ipotensiva dovuta all'antagonismo per i recettori  $\alpha_2$ .

Le benzodiazepine si sono da poco dimostrate indicate per ridurre l'iperpiressia e potrebbero rappresentare un razionale trattamento di supporto(25,26).

Figura 1 ● Pathways della serotonina e farmaci relati

- **SSRIs** citalopram (Celexa), fluoxetine (Prozac, Sarafem), fluvoxamine, paroxetine (Paxil) e sertraline (Zoloft)
- **Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)** trazodone (Desyrel) and venlafaxine (Effexor)
- **Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor (NDRI)** bupropion (Wellbutrin, Zyban)
- **Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)** isocarboxazid (Marplan) and phenelzine (Nardil)
- **Pain medications** fentanyl (Sublimaze), meperidine (Demerol), pentazocine (Talwin) and tramadol (Ultram)
- **Anti-nausea medications** granisetron (Kytril), metoclopramide (Reglan) and ondansetron (Zofran)
- **Anti-migraine medications** almotriptan (Axert), naratriptan (Amerge), sumatriptan (Imitrex) and zolmitriptan (Zomig)
- **Over-the-counter cough and cold medications** containing dextromethorphan (Robitussin DM, Sudal DM)
- **Illegal drugs** Ecstasy, LSD and Syrian rue
- **Herbal supplements** St. John's wort and ginseng
- **Lithium** (Eskalith, Lithobid)

Modificato da [www.mayoclinic.com/health/serotonin-syndrome](http://www.mayoclinic.com/health/serotonin-syndrome)



Frazer A, Hensler JG. Serotonin. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al, editors. Basic neurochemistry. Molecular cellular and medical aspects. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.



## BIBLIOGRAFIA

- 1 Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al.  
The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity.  
QJM 2003; 96: 635-642.
- 2 Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, et al.  
Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobedine-citalopram or moclobedine-clomipramine overdoses.  
Lancet 1993;342:1419
- 3 Isbister GK, Hackett LP, Dawson AH et al.  
Moclobedine poisoning: toxicokinetics and occurrence of serotonin toxicity.  
Br J Clin Pharmacol. 2003;56:441-450
- 4 Insel TR, Roy BF, Cohen RM, et al.  
Possible development of the serotonin syndrome in man.  
Am J Psychiatry. 1982;139:954-955
- 5 Jacobs BL.  
An animal behavior model for studying central serotonergic synapses.  
Life Sci. 1976;19:777-785
- 6 Sternbach H.  
The serotonin syndrome.  
Am J Psychiatry 1991; 148: 705-713.
- 7 Isbister GK, Dawson A, Whyte IM.  
Comment: serotonin syndrome and 5-HT<sub>2A</sub> antagonism.  
Ann Pharmacother. 2001; 35:1143-1144.
- 8 Boyer EW, Shannon M.  
The serotonin syndrome.  
N Engl J Med. 2005;352:1112-1120
- 9 Lane R, Baldwin D.  
Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review.  
J Clin Pharmacol 1997;17:208-221
- 10 Baodner RA, Lynch T, Lewis L et al.  
Serotonin syndrome.  
Neurology 1995 ; 45 :219-233
- 11 Isbister GK, Buckley NA.  
The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment.  
Clin Neuropharmacol 2005; 28: 205-214.
- 12 Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity.  
BJA 2005 95(4):434-41

- 13 Gillman PK.  
Serotonin syndrome: history and risk.  
Fund Clin Pharmacol 1998;12:482-491
- 14 Isbister GK, Dawson A, Whyte IM.  
Citalopram overdose, serotonin toxicity, or neuroleptic malignant syndrome?  
Can J Psychiatry Rev Can Psychiatrie 2001;46:657-659
- 15 Stone DM, Stahl DC, Hanson GR et al.  
The effects of MDMA and MDA on monoaminergic system in rat brain.  
Eur J Pharmacol 1986; 128:41-48
- 16 Wise RA, Bozarth MA.  
A psychomotor stimulant theory of addiction.  
Psychol Rev. 1987;94:469-492
- 17 Mehan AO, Esteban B, O'Shea E, et al.  
The pharmacology of the acute hyperthermic response  
that follows administration of MDMA to rats.  
Br J Pharmacol 2002; 135:170-180
- 18 Haslett CD, Kumar S.  
Can olanzapine be implicated in causing serotonin syndrome?  
Psychiatry Clin Neurosci. 2002;56:533-5
- 19 Isbister GK, Dawson A, Whyte IM.  
Olanzapine and serotonin toxicity.  
Psychiatry Clin Neurosci. 2003;57:244
- 20 Duggal HS, Fetchko J.  
Serotonin syndrome and atypical antipsychotics.  
Am J Psychiatry 2002;159:672-3
- 21 Demers JCM.  
Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and mirtazapine.  
Ann Pharmacother 2001;35 1217-1221
- 22 Ubogu EE, Katirji B.  
Mirtazapine-induced serotonin syndrome.  
Clin Neuropharmacol. 2003;26:54-57
- 23 Gardner DM, Lynd LD.  
Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome.  
Ann Pharmacother 1998;32:33-38
- 24 Gillman PK.  
The serotonin syndrome and its treatment.  
J Psychopharmacol (Oxf) 1999;13:100-9
- 25 Nisijima K, Shioda K, Yoshino T, Takano K, Kato S.  
Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia  
in an animal model of serotonin syndrome.  
Neurochem int 2003;43 155-64
- 26 Chan BS, Graudins A, Whyte IM, et al.  
Serotonin syndrome resulting from drug interactions.  
Med J Aust 1998; 169: 523-525

## DELIRIUM

**Letterio Morgante<sup>1</sup>, Mario Baratti<sup>2</sup>**

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

*2 Unità Operativa di Neurologia Azienda Ospedaliera di Carpi AUSL di Modena-Modulo  
Malattia di Parkinson e Disordini del Movimento*

Il delirium è un disturbo neurocomportamentale fondamentalmente caratterizzato da tre elementi:

- a) un cambiamento acuto dello stato di coscienza e delle capacità cognitive
- b) un decorso fluttuante
- c) una compromissione dell'attenzione.

A differenza della demenza il delirio tende ad avere esordio acuto, una durata breve e fluttuazioni da minuto a minuto dello stato mentale.

La prevalenza del delirium è variabile per le differenze nelle popolazioni studiate e i diversi criteri diagnostici utilizzati (1), ma vi è un consenso generale che la sua frequenza aumenta con l'invecchiamento (2) con punte sino al 60% nei pazienti anziani ricoverati (3). Sfortunatamente la diagnosi di delirium viene spesso trascurata soprattutto in quei pazienti che hanno un aspetto tranquillo rispetto a quelli che appaiono agitati.

Fare diagnosi di delirium è particolarmente importante perché quasi sempre la causa immediata sottostante è correggibile.

La conseguenza di un mancato pronto intervento potrebbe provocare la morte del paziente e un significativo incremento nel tempo di degenza.

Gli elementi fondamentali del delirium sono rappresentati da: esordio acuto di modificazioni dello stato mentale con decorso fluttuante, deficit dell'attenzione, pensiero disorganizzato, livello di coscienza alterato, disturbi della percezione, disturbi del ritmo sonno veglia, attività psicomotoria alterata, anomalie del comportamento indipendentemente dalla presenza di un deterioramento cognitivo di base (4).

Diversi sono i fattori di rischio associati con il delirium.

Tra questi rivestono particolare importanza: età avanzata, demenza, alterazione dell'equilibrio idroelettrolitico e disidratazione, iperazotemia ed insufficienza epatica, infezioni del tratto urinario e respiratorio, insufficienza cardiorespiratoria, precedente ictus, uso di stupefacenti e di alcool, abuso di psicofarmaci, ipertermia, interventi chirurgici, fratture. Una corretta diagnosi di Delirium deve essere fondata su un processo diagnostico strutturato in 2 successive fasi.

La prima fase consiste nel riconoscimento del delirium e necessita di un'accurata anamnesi, uno scrupoloso esame dello stato mentale focalizzato sulle funzioni attentive e una verifica delle scale e dei criteri diagnostici per il delirium.

La seconda fase consiste nell'identificare la causa scatenante. Scale e criteri specifici sono disponibili per la diagnosi di delirium.

I criteri più utilizzati sono quelli contenuti nel Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV)(5) che prevedono:

- a) alterazione della coscienza (riduzione della lucidità di percezione dell'ambiente) con ridotta capacità di focalizzare, mantenere o spostare l'attenzione
- b) una modificazione cognitiva (quale deficit di memoria, alterazione del linguaggio, disorientamento)
- c) l'alterazione si sviluppa in un breve periodo di tempo (in genere ore o giorni) e tende a presentare fluttuazioni giornaliere
- d) vi è la dimostrazione, fondata sulla storia, sull'esame fisico, o sugli esami di laboratorio che il disturbo è causato dalle conseguenze fisiologiche dirette di una condizione medica generale.

Infatti la presenza di un delirium dovrebbe indirizzare il clinico a sospettare una specifica condizione medica, sistemica o neurologica, sottostante.

Molte condizioni mediche sistemiche e neurologiche possono causare un delirium: infezioni sistemiche, disturbi metabolici, squilibri idro-elettrolitici, malattie epatiche o renali, deficienza di tiamina, stati post-operatori, encefalopatia ipertensiva, stati post-ictali, traumi cranici.

E inoltre in aggiunta ai criteri a-c, bisogna considerare il delirium da intossicazione di sostanze o da astinenza di sostanze in cui il criterio diviene così riconsiderato: vi è la dimostrazione, fondata sulla storia, sull'esame fisico, o sugli esami di laboratorio di una delle due seguenti condizioni:

1) i sintomi dei criteri a e b si sono sviluppati durante una intossicazione di sostanze (alcol, amfetamine, cannabis, cocaina, allucinogeni, inalanti, oppiacei, fenciclidina, sedativi, ipnotici o ansiolitici, sostanza diversa o sconosciuta come cimetidina, benzotropina, digitale o poco dopo una sindrome da astinenza).

Due scale sono state validate e ritenute capaci di distinguere il delirium dalla demenza: the cognitive test for delirium (6), la scala di valutazione del Delirium (Delirium rating scale-DRS - Revised 98 con alta sensibilità e specificità (7).

La diagnosi può, inoltre, essere supportata dai risultati di alcuni test di laboratorio. L'elettroencefalogramma presenta una disorganizzazione della normale attività elettrica cerebrale (8) con rallentamento generalizzato correlato con il grado di Delirium o una attività rapida.

Un test potenzialmente importante è saggiare l'attività anticolinergica totale nel siero (9).

La malattia di Parkinson è una malattia degenerativa del sistema nervoso centrale che colpisce prevalentemente i soggetti in età avanzata (10).

Il rischio per delirium postoperatorio nei pazienti con Malattia di Parkinson varia tra 2,8 e 8,1 rispetto alla popolazione di controllo (11).

Il sistema mesocorticale dopaminergico è coinvolto nella fisiopatologia del delirium e infatti i farmaci neurolettici sono utili per il suo trattamento (1) mentre i farmaci dopaminergici possono causare delirium (12).

D'altra parte la somministrazione di neurolettici ai parkinsoniani può provocare delirium (13) evidenziando la grande complessità del fenomeno delirium nella malattia di Parkinson.

Sebbene il delirium sia stato tradizionalmente considerato temporaneo e reversibile (14), tuttavia recenti evidenze hanno dimostrato che questa condizione è associata con una aumentata mortalità e come fattore di rischio per successiva demenza (2).

In un recente articolo di tipo caso-controllo (15) è stato confermato un maggior rischio di mortalità di sviluppare demenza nei soggetti parkinsoniani con delirium rispetto ai soggetti parkinsoniani senza precedente delirium e ai controlli.

Inoltre i pazienti con precedente delirium sviluppavano una maggiore progressione di malattia rispetto ai soggetti parkinsoniani senza precedente delirium.

Il trattamento fondamentalmente si basa su un processo a 2 fasi.

Nella prima bisogna identificare la sua causa e la sua eliminazione.

Nella seconda fase il trattamento dovrebbe prevedere terapie sintomatiche che mirano a riequilibrare l'assetto idroelettrolitico, lo stato nutrizionale e il trattamento precoce delle infezioni.

In generale è meglio evitare l'uso di farmaci nei pazienti confusi perché peggiorano ulteriormente il quadro clinico.

Tutte le terapie farmacologiche dovrebbero essere riconsiderate e ogni farmaco non ritenuto necessario dovrebbe essere interrotto.

Non esistono allo stato attuale evidenze se, per il controllo delle allucinazioni, dei deliri, dell'aggressività, sia opportuno un trattamento con farmaci neurolettici.

Gli studi eseguiti sono controversi (alcuni studi suggeriscono l'utilità di aloperidolo, risperidone, olanzapina, aripiprazolo, altri segnalano invece la possibilità di insorgenza di delirium in conseguenza dell'uso di queste sostanze).

Non esistono evidenze cliniche, ma dai pochi dati di letteratura emerge che l'alooperidolo a piccole dosi dovrebbe essere considerato il farmaco più rapidamente efficace in una condizione di emergenza quale il delirium.

Gli effetti collaterali extrapiramidali, per un periodo di uso molto limitato, non sarebbero frequenti; inoltre il farmaco possiede un sinergismo di azione con il lorazepam e.v. che trova indicazione in questa condizione.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Rummans T.A. et al.  
Delirium in elderly patients: evaluation and management.  
Mayo Clin Pro 70:989,1995
- 2) Rockwood K. et al.  
The risk of dementia and death after delirium.  
Age Aging 28:551,1999
- 3) Inouye S.K. et al.  
Clarifying confusion: the confusion assessment method.  
A new method for detection of delirium.  
Ann Inter Med 113:941,1990
- 4) MacDonald A.J.D., Treloar A.  
Delirium and dementia are they distinct?  
J Am Geriatric Soc 44:1001,1996
- 5) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders( 4th ed) Washington,  
DC American Psychiatry Association,1994
- 6) Hart R.P. et al.  
Validation of a cognitive test for delirium in medical ICU patients.  
Psychosomatics,37:533,1996
- 7) Trzepacz P.T. et al.  
Validation of the delirium rating scale-Revised-98(DRS-R-98).  
Journal of Neuropsychiatry and clinical Neurosciences. 13:329,2001
- 8) Taylor D., Lewis S.  
Delirium.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 56:742,1993
- 9) Jacobson S.A.  
Delirium in the elderly.  
Psychiatr Clin North Am. 20:91,1997
- 10) Morgante L. et al.  
Prevalence of Parkinson's disease and other Types of parkinsonism.  
A door-to-door survey in three sicilian municipalities  
Neurology 42:1901,1992
- 11) Golden W.E. et al.  
Acute postoperative confusion and hallucinations in parkinson's disease.  
Ann Inter Med. 11:218,1989
- 12) Noè-Sebastian E. et al.  
Neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease.  
Rev Neurol 32:376,2001
- 13) Friedman J.H, Fernandez H.H.  
The non motor problems of Parkinson's disease.  
Neurologist 6:18,2000

- 14) Inouye S.K., Charpentier P.A.  
Precipitating factors and interrelationship with baseline vulnerability.  
JAMA 275:852,1996
- 15) Serrano-Duenas M, Bleda M.J.  
Delirium in Parkinson's disease. A five-year follow-up study.  
Parkinsonism and related disorders 11:387,2005

# NUOVE POSSIBILITA' STRUMENTALI NELLA VALUTAZIONE E DIAGNOSI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

**Paola Piccini**

*Division of Neuroscienze and Mental Health, Imperial College, Hammersmith Hospital, Londra*

## Introduzione

La malattia di Parkinson idiopatica (PD) è un disordine neurodegenerativo progressivo, caratterizzato clinicamente da tremore a riposo, rigidità e bradicinesia.

Una delle caratteristiche patologiche fondamentali è rappresentata dalla perdita di neuroni dopaminergici nella pars compacta della *substantia nigra*.

La perdita è più evidente nella porzione ventrolaterale; relativamente risparmiate sono le porzioni ventromediali e dorsali.

La perdita di cellule nella sostanza nera si riflette in una lesione delle terminazioni striatali, che interessano in primo luogo la porzione caudale del putamen, seguita dalla porzione rostrale e dal nucleo caudato.

Le attuali strategie terapeutiche sono perlopiù mirate al ripristino della trasmissione dopaminergica nei nuclei striatali.

Nelle prime fasi della malattia i sintomi, in particolar modo la bradicinesia e la rigidità, rispondono brillantemente alla terapia sostitutiva dopaminergica.

Purtroppo, questa "luna di miele" terapeutica tende a durare in media di 3-5 anni.

Con il progredire della malattia, la risposta alla terapia perde in efficacia divenendo spesso incostante ed imprevedibile, sicché i pazienti incominciano a manifestare fenomeni quali il "wearing off" e fluttuazioni dei sintomi motori.

Inoltre il trattamento in cronico con Levodopa può dare origine a movimenti involontari o discinesie.

Queste complicanze motorie tendono ad essere estremamente resistenti alle modifiche terapeutiche, risultando particolarmente disabilitanti per i pazienti parkinsoniani. Sebbene siano state strutturate diverse ipotesi per spigare l'insorgenza di questi movimenti involontari, il meccanismo sottostante rimane in larga parte sconosciuto.

Sulla base della sola sintomatologia non è semplice differenziare la PD da altre patologie a carattere degenerativo quali l'Atrofia Multi-Sistemica (MSA), la Degenerazione Nigro-Striatale (SND) o la Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP) che possono esordire con sintomatologia motoria parkinsoniana praticamente sovrapponibile alla forma idiopatica.

Pertanto un'accurata diagnosi di PD o di altre cause di parkinsonismo rappresenta un obiettivo essenziale non solo per decidere un'adeguata strategia terapeutica e provvedere ad una prognosi, ma anche per poter strutturare studi per individuare cause eziologiche e patogenesi di questi disordini neurodegenerativi.

Le tecniche di neuroimmagine rappresentano l'unico strumento per investigare in vivo la patogenesi del PD e delle altre cause di parkinsonismo e potrebbero chiarire la patofisiologia alla base delle complicanze del trattamento a lungo termine con Levodopa e il meccanismo sottostante ad aspetti non motori del PD, quali la depressione e il decadimento cognitivo.

Lo sviluppo di tecniche di neuroimmagine potrebbe avere un importante rilievo clinico, tale da poter essere utilizzate routinariamente come strumento valutativo degli effetti di agenti neuroprotettivi e di interventi farmacologici che mirano al ripristino neurotrasmettitoriale, nonché nello sviluppo di nuovi tracciati che permettano uno studio esteso dei differenti sistemi neurotrasmettitoriali nelle diverse regioni cerebrali.

Di solito le tecniche di neuroimmagine includono la Risonanza Magnetica (RM), utilizzata per individuare anomalie strutturali, e le immagini neurofunzionali, come la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) e la Tomografia ad Emissione di Singolo

Fotone (SPECT), utilizzate per valutare le variazioni neurochimiche e metaboliche a livello cerebrale.

Con il recente sviluppo della diffusion-weighted (DWI), dell'ultrasonografia e delle immagini ricavate da radiotraccianti, si è giunti ad una maggiore sensibilità nell'individuare alterazioni strutturali e a poter determinare variazioni a livello neurotrasmettitoriale dopo somministrazione di farmaci e durante l'esecuzione di movimenti.

Diversi nuovi traccianti hanno permesso inoltre di investigare il ruolo dell'infiammazione e dei sistemi non-dopaminergici nel PD.

Questa review riassumerà i più recenti cambiamenti nella tecnologia delle neuroimmagini e il loro uso nella valutazione e diagnosi dei disturbi del movimento.

## La diagnostica per immagini nelle anomalie della sostanza nigra

Nel PD, l'integrità della *substanza nigra* può attualmente essere esaminata attraverso immagini strutturali.

In una serie di 112 pazienti con probabile diagnosi di malattia di Parkinson, l'ultrasonografia transcranica (TCS) ha documentato un aumento dell'ecogenicità del mesencefalo in 103 di questi soggetti (1).

L'aumento di segnale è risultato più evidente nella porzione controlaterale agli arti affetti e nei pazienti che presentavano movimenti involontari indotti da Levodopa, sebbene non vi fosse nessuna correlazione con il grado di disabilità, valutato attraverso Columbia University Rating Scale (CURS).

L'unico limite è che gli autori hanno utilizzato una soglia di una sola deviazione standard sopra il livello medio per definire l'anomalia di segnale del mesencefalo.

Ciò suggerisce che la TCS potrebbe essere meno sensibile per individuare una patologia nigrale se si usasse una più rigorosa soglia di 2-2,5 DS sopra il livello medio.

Gli studi patologici hanno suggerito che questa aumentata ecogenicità potrebbe essere ricondotta ad una deposizione di ferro (2).

Nel follow up effettuato a 5 anni, gli autori non hanno osservato differenze significative nella TCS, sebbene si sia registrato un peggioramento delle capacità motorie dei pazienti, ottenuto dalle variazioni nel Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), che è passato da un punteggio medio di 26 ad un punteggio medio di 45 (3).

Ciò suggerisce che l'iperecogenicità del mesencefalo non può essere utilizzata per il monitoraggio della malattia e potrebbe essere una segno di suscettibilità al parkinsonismo, piuttosto che un indice di stato della malattia.

Data questa ipotesi, la prevalenza di un'aumentata ecogenicità del mesencefalo è stata esaminata in individui anziani non affetti da alcuna patologia (4,5), in parenti di pazienti con PD sporadica (6) e in individui omozigoti clinicamente affetti e eterozigoti affetti e non portatori del gene parkin (7).

Un aumento del segnale è stato riscontrato nel 8,6% degli individui sani; metà di questi hanno mostrato una modesta ma significativa riduzione livelli striatali dell'uptake della <sup>18</sup>F-dopa (5).

La presenza dell'iperecogenicità è stata inoltre associata a lievi segni di parkinsonismo. Rimane comunque da vedere quanti dei pazienti risultati positivi alla TCS manifesteranno un PD clinicamente evidente.

Un aumento dell'ecogenicità mesencefalica è stato riscontrato anche in 26 su 58 individui asintomatici, parenti di pazienti con malattia di Parkinson sporadica (6) e anche in questo caso vi è stata una correlazione con una sfumata sintomatologia di tipo extrapiramidale.

Un sottogruppo di questi individui ha mostrato una modesta riduzione dell'uptake della <sup>18</sup>F-dopa all'altezza del putamen.

Dall'esame condotto su 7 pazienti sintomatici e 7 asintomatici portatori della mutazione parkin (PMCr), si è individuata un'ecogenicità aumentata del mesencefalo negli omozigoti e negli eterozigoti con doppia mutazione allelica rispetto agli eterozigoti con un solo allele mutato (7).

Nei sintomatici PMCr, l'iperecogenicità nigrale è risultata inversamente proporzionale all'età di insorgenza della malattia, ma non si è riscontrata nessuna relazione con il



grado di malattia.

E' stata inoltre riportata dalla combinazione dei gruppi di sintomatici ed asintomatici una concordanza tra le alterazioni riscontrabili alla TCS nei PMCr e la riduzione striatale dell'uptake della  $^{18}\text{F}$ -dopa.

Ciò suggerisce che l'ipercoegenicità può rappresentare un marker precoce della presenza di un parkinsonismo subclinico, sebbene siano necessari studi di controllo per validare la TCS.

La TCS è stata inoltre usata per provare a discriminare forme atipiche di parkinsonismo da quelle tipiche (8).

16 pazienti con MSA, 9 con PSP e 25 pazienti PD di pari età sono stati studiati in maniera prospettica: 24 dei 25 (96%) con PD hanno presentato un aumentato segnale della sostanza nigra, mentre solo 2 dei 23 casi di parkinsonismo atipico (9%) hanno mostrato tale anomalia (40).

Al contrario l'ipercoegenicità del nucleo lentiforme è stata trovata in 17 dei 22 pazienti (77%) con parkinsonismo atipico, ma in solo 5 di 22 (23%) con PD ( $p < 0.001$ ).

I casi di PSP hanno mediamente presentato inoltre un ampliamento del terzo ventricolo se comparati con i casi di PD e MSA.

Un gruppo di altri autori (9), ha studiato una più ampia coorte di pazienti con PD, PSP e MSA arrivando alla conclusione che l'aumento dell'ecogenicità della sostanza nigra rappresentava un fattore predittivo per PD, mentre una riduzione di segnale agli ultrasuoni di questa struttura, in particolare se associata a una iperecogenicità del nucleo lentiforme, diveniva fortemente suggestiva di una sindrome parkinsoniana atipica.

Queste scoperte indicano che la TCS può avere un ruolo nel discriminare l'MSA dal PD.

Da notare che sono stati presi in esame esclusivamente casi clinici con diagnosi probabile e non è chiaro come questa tecnica possa comportarsi nelle fasi più precoci della patologia.

Un dato sconcertante è che l'assenza di iperecogenicità mesencefalica in pazienti affetti da MSA è stata ben caratterizzata, come la degenerazione nigrostriatale, negli studi post-mortem.

La RM ad elevato campo magnetico ha individuato anomalie della *substantia nigra* pars compacta in casi di PD clinicamente probabile, utilizzando speciali segnali di soppressione nella sostanza bianca e grigia nelle sequenze inversion recovery.

In una prima serie (10) è stato riportato che il 100 % di 6 casi con diagnosi certa ha mostrato l'alterazione del segnale nigrale.

Nella serie successiva (11) si è, comunque, individuata un'anomalia del segnale solo in 7 su dieci pazienti con PD.

Tutti e dieci i casi di PD presentavano una riduzione putaminale dell'uptake della  $^{18}\text{F}$ -dopa.

La vera sensibilità e specificità della Risonanza Magnetica nel PD rimane da stabilire sebbene Hutchinson e colleghi hanno recentemente riportato un miglioramento della sensibilità e della capacità di discriminare la PSP dal PD, basandosi sulle alterazioni di segnale della *substantia nigra* (12).

## **Diffusion weighted RM per la discriminazione dei parkinsonismi tipici dagli atipici**

Nel PD lo striato appare normale nelle sequenze RM T2-pesate, ma nella degenerazione nigrostriatale e nella variante parkinsoniana dell'Atrofia Multifisistemica (MSA-P), la porzione laterale del putamen può mostrare una riduzione di segnale dovuto alla deposizione di ferro-paramagnetico, presentandosi talvolta con un orlo di aumentato segnale dovuto alla gliosi (13).

Se è presente in associazione la degenerazione pontocerebellare, la porzione laterale, così come le fibre continue longitudinali, mostra un aumento del segnale nelle sequenze T2, manifestandosi come un "hot cross bun".

L'atrofia cerebellare e pontina possono essere individuate dall'aumento del segnale

dei peduncoli cerebellari.

Questi cambiamenti sono generalmente ben individuabili in pazienti con una diagnosi certa dove l'atrofia del putamen e del tronco cerebrale possono essere dimostrate anche con una RM volumetrica.

Di recente sono state impiegate DWI e DTI RM per discriminare le sindromi parkinsoniane tipiche dalle forme atipiche.

La DWI riflette il movimento delle molecole d'acqua lungo i tratti di fibre mielinizzate nel cervello normale, l'anisotropia di diffusione.

Questa anisotropia può essere quantificata come un apparente coefficiente di diffusione (ADC) con l'applicazione di gradienti ai campi magnetici.

Le patologie degenerative eliminano le restrizioni dei movimenti delle molecole d'acqua così da ridurre l'anisotropia e aumentare l'ADC.

In una serie di studi recenti è stato riportato che tutti i casi di MSA-P clinicamente probabile possono essere discriminati da tutte le forme tipiche di PD, in quanto mostrano un significativo aumento dei valori di ADC nel putamen (14).

Quanto sensibile possa essere questo approccio per classificare le forme di parkinsonismo negli stadi più precoci è ancora da determinare.

I pazienti con SND mostrano una riduzione media del binding D2 striatale, sebbene sulla base di un solo studio risulti essere un dato poco consistente (15).

Il binding all'altezza del putamen per i D2 risulta normale o aumentato nel PD, ma ciò si sovrappone con la SND, dove è normale, cosicché il legame D2 striatale non può rappresentare una sensibile discriminante tra SND e PD.

<sup>123</sup>I-BZM SPECT è un marker per il binding-receptor striatale D2. Seppi e colleghi(16) hanno strutturato uno studio per comparare la sensibilità e la specificità dell'<sup>123</sup>I-BZM SPECT e la DWI per differenziare pazienti con MSA da quelli con PD.

Gli autori hanno osservato che mentre I-BZM SPECT ha una specificità e sensibilità rispettivamente dell'80 e 71%, la DWI presentava valori di specificità e sensibilità del 93% e 100%.

Questi dati suggeriscono che la DWI potrebbe rappresentare un sensibile e valido metodo per discriminare le forme di parkinsonismo tipico dalle forme atipiche, essendo una modalità potenzialmente accessibile.

## Neuroimmagine della trasmissione di flusso

Una delle più interessanti nuove applicazioni della PET e della SPECT è rappresentata dalla possibilità di ottenere un'immagine del flusso sinaptico di neurotrasmettitori nel cervello di pazienti in vivo, attraverso il cambiamento della capacità dei recettori di legare i radioligandi.

Quando la dopamina (DA) si lega ad un recettore D2, esso compete con il recettore per la <sup>11</sup>C-raclopride: questo fenomeno permette di quantificare i livelli sinaptici di DA da cambiamenti nel tracciato per i recettori D2.

È stato stimato che il 10 % di riduzione di affinità per i recettore D2 da parte della <sup>11</sup>C-raclopride riflette un aumento dei livelli di DA di circa 5 volte (17).

In realtà la situazione è ben più complessa poiché il legame con DA potrebbe portare ad una temporanea internalizzazione dei recettori D2 (18,19).

Comunque, tale internalizzazione dovuta al rilascio di DA non invalida il modello secondo il quale la <sup>11</sup>C-raclopride è in grado di legare solo i recettori D2 sulla superficie cellulare; la sua bassa lipofilicità previene la diffusione attraverso la membrana plasmatica nel citoplasma(20).

L'aumento della concentrazione sinaptica di DA può essere realizzata in vivo con l'utilizzo di trattamenti farmacologici che inibiscono e/o invertono la funzione del transporter per la dopamina, quali il metilfenidato (21), la cocaina (22) e le anfetamine (23,17,24) o da attività motorie o comportamentali che inducono il rilascio di dopamina.

Quando la dopamina endogena si lega ai recettori D2 essa compete con l'antagonismo reversibile del <sup>11</sup>C-raclopride.

In uno studio recente Piccini e colleghi (25) hanno valutato, utilizzando <sup>11</sup>C-raclopride PET, il rilascio endogeno di DA indotto dalle metanfetamine nello striato e nelle strutture

corticali di 6 individui sani e in 6 pazienti con PD in stadio avanzato.

A 0,3 mg/kg le metanfetamine hanno indotto una significativa riduzione di capacità di legame della  $^{11}\text{C}$ -raclopride nel caudato (17%) e nel putamen (25%) negli individui normali. Significativamente minore è invece risultata la riduzione che si è osservata nei pazienti parkinsoniani (caudato 8%, putamen 7%).

Si è inoltre individuata una correlazione tra la riduzione in percentuale di legame nel putamen della  $^{11}\text{C}$ -raclopride dopo metanfetamine, sia con l'uptake del  $^{18}\text{F}$ -dopa nel putamen che con il punteggio dell'UPDRS.

Utilizzando uno statistical parametric mapping (SPM), oltre che il rilascio di dopamina a livello dello striato, si è potuto individuare un rilascio di dopamina nelle regioni dorsali e ventrolaterali prefrontali e orbitofrontali in entrambi i gruppi.

Il rilascio di DA a livello striatale è risultato ridotto del 60% nei pazienti parkinsoniani, ma risultava nei limiti della norma nelle aree prefrontali, indicando che la capacità di rilasciare normali livelli di dopamina nelle aree prefrontali, in seguito al trattamento farmacologico, rimane preservata anche negli stadi più avanzati di malattia.

Queste scoperte indicano che la riduzione del rilascio di dopamina a livello striatale, più che a livello frontale è probabilmente alla base dei rilevanti problemi nelle funzioni esecutive associate alla PD (fluenza, pianificazione, prendere decisioni, memoria di lavoro).

Sempre utilizzando la  $^{11}\text{C}$ -raclopride PET, de la Fuente-Fernandez (26) e colleghi hanno osservato che nei pazienti affetti da PD con fluttuazioni motorie, i livelli di dopamina si elevano più velocemente e in maggior quantità dopo un carico orale di Levodopa, se comparati con i pazienti che presentano una risposta stabile al farmaco.

Ciò conferma che i pazienti con fluttuazioni motorie non sono in grado di tamponare i livelli di dopamina esogeni dovuti al trattamento con Levodopa e presentano un maggiore turn over dei suoi neurotrasmettitori.

Lo stesso gruppo ha recentemente studiato pazienti che presentavano discinesie di picco-dose (27), individuando in questi un più marcato aumento dei livelli sinaptici di dopamina un'ora dopo la somministrazione di una dose standard di levodopa, se comparati a pazienti "stabili".

Gli autori suggeriscono che questo marcato aumento può indurre cambiamenti nel numero di recettori occupati, così da essere la causa dell'insorgenza delle discinesie di picco-dose.

Con l'applicazione di una stimolazione ripetitiva magnetica transcranica (TMSr) sulla corteccia prefrontale dorsolaterale di sinistra in individui normali, Staffella e colleghi (28) hanno indotto un rilascio endogeno di DA nel nucleo caudato ipsilaterale; tale rilascio si è evidenziato con una riduzione del binding per la  $^{11}\text{C}$ -raclopride.

In un più recente studio (29), gli stessi autori hanno utilizzato la  $^{11}\text{C}$ -raclopride PET per misurare le variazioni di DA extracellulare in seguito all'applicazione di TMSr sulla corteccia primaria di sinistra.

Negli individui normali la stimolazione ha portato ad una riduzione del binding del ligando nel putamen di sinistra, se comparato con l'utilizzo dello TMSr sulla corteccia occipitale di sinistra.

La riduzione del binding per la  $^{11}\text{C}$ -raclopride registratasi nelle aree di proiezione note dei siti di stimolazione corticale, suggerisce che il rilascio di dopamina è mediato da un effetto diretto dei neuroni corticostriatali sulle terminazioni striatali dopaminergiche, aprendo nuove ed interessanti prospettive per lo studio della patofisiologia di disordini associati a disfunzioni dopaminergiche subcorticali quali PD, schizofrenia e depressione. Oltre alle induzioni farmacologiche e alla stimolazione transcranica, il rilascio endogeno, in vivo, di dopamina in individui sani è stato individuato durante l'esecuzione di attività motorie.

Lo studio iniziale implicava il giocare a un videogioco; i partecipanti venivano economicamente retribuiti (30).

La riduzione striatale del binding di  $^{11}\text{C}$ -raclopride indotta giungeva fino al 40%. Goerendt e colleghi, più recentemente, hanno utilizzato l' $^{11}\text{C}$ -raclopride PET per investigare, in volontari sani e pazienti parkinsoniani ai primi stadi della malattia, il rilascio di dopamina striatale durante l'esecuzione di semplici sequenze motorie con le dita (31).

Prima di acquisire la sequenza motoria, nel gruppo controllo si è registrata una significativa diminuzione della  $^{11}\text{C}$ -raclopride BP bilaterale di circa il 10% nel putamen dorsale

e nel caudato.

I pazienti con malattia di Parkinson hanno mostrato una più evidente riduzione nel caudato di  $^{11}\text{C}$ -raclopride ipsilaterale agli arti maggiormente affetti dal processo patologico.

Questi dati indicano che anche semplici movimenti con le dita non renumerati sono associati ad un significativo aumento di dopamina endogena striatale in individui normali, sebbene non nelle stesse proporzioni ottenute durante l'esecuzione di attività più complesse.

E' stato individuato un rilascio endogeno di dopamina durante l'esecuzione di movimenti stereotipati anche in pazienti con PD, sebbene solo nel caudato, dove i terminali dopaminergici sono maggiormente preservati che nel putamen.

In un recente studio in soggetti sani e in pazienti con malattia di Parkinson negli stadi iniziali sono stati scannerizzati con la  $^{11}\text{C}$ -raclopride PET durante esercizi di ricerca visiva e di controllo visuo-motorio (32).

Negli individui sani, ma non nei pazienti con malattia di Parkinson, un aumentato livello di dopamina endogena è stata individuata nello striato dorsale di destra durante l'attività di ricerca visiva in corso di attività di controllo visuo-motorio.

Al contrario sia i soggetti sani che i pazienti con PD hanno mostrato un significativo aumento dei livelli sinaptici di dopamina nella corteccia prefrontale mediale di destra, 29% soggetti sani e 23% in pazienti con PD.

Ciò dimostra che le attività di ricerca visiva che richiedono una memoria di lavoro e una pianificazione sono associate con il rilascio di dopamina sia striatale che prefrontale endogena nei soggetti sani; mentre la capacità di rilasciare dopamina a livello striatale durante l'esecuzione di attività motorie è compromessa nei pazienti con PD, è relativamente preservata all'altezza della corteccia prefrontale.

Questi elementi supportano ancora una volta l'idea di attribuire le anomalie comportamentali che si riscontrano nei pazienti parkinsoniani ad una degenerazione nigrostriatale piuttosto che un'alterazione della funzione mesocorticale dopaminergica.

## Imaging dell'attivazione microgliale

L' $^{11}\text{C}$ -(R)-PK11195 si lega in maniera specifica su siti di legame per le benzodiazepine che sono espresse nel sistema nervoso centrale sulle microglia attivate.

Le microglia, in condizioni non patologiche, sono in uno stato quiescente che abbandonano una volta sottoposte ad insulti quali traumi, ischemie, infiammazioni e neurodegenerazioni (33).

Le microglia sono dipendenti dall'attivazione della cascata delle caspasi e dal rilascio di citochine proinfiammatorie che portano alla morte neuronale (34).

L'individuazione di microglia attivate in pazienti affetti da PD negli studi autoptici (35) e gli effetti neuroprotettivi ottenuti dall'uso di minociclina, inibitore dell'attività microgliale (36), nei modelli sperimentali di PD, hanno suggerito un ruolo delle microglia nella patogenesi e progressione del PD.

Uno studio condotto con l'uso di  $^{11}\text{C}$ -(R)-PK11195 ha mostrato un aumento dell'attivazione microgliale nel mesencefalo di pazienti affetti da PD e una correlazione diretta tra grado di attivazione e disabilità clinica, ma inversa con il binding del trasportatore di dopamina di  $^{11}\text{C}$ -CFT nel putamen (37).

Pertanto si può ipotizzare che nei pazienti con PD vi possa essere una stretta dipendenza tra l'attivazione microgliale e la disfunzione nigrostriatale, anche se c'è da stabilire se il legame è causativo o reattivo.

Inoltre gli autori non hanno osservato nessun aumento di attività microgliale nello striato.

Questi dati sono in disaccordo con altri riportati in letteratura, dai quali era emerso un aumento del binding per  $^{11}\text{C}$ -(R)-PK11195 nel mesencefalo, statisticamente inconsistente, e nessuna chiara correlazione tra  $^{11}\text{C}$ -(R)-PK11195 e uptake di  $^{18}\text{F}$ -dopa nel putamen (38).

La discrepanza tra i due studi potrebbe essere dovuta alle differenze nell'approccio metodologico e nei criteri di inclusione dei partecipanti, come nel primo studio che includeva solo pazienti con malattia di Parkinson "drug naïve".

## Barriera emato-encefalica

La P-glicoproteina (P-gp) è un trasportatore di membrana codificato dal gene MDR1. La glicoproteina è espressa sulle cellule endoteliali della barriera ematoencefalica ed agisce allontanando sostanze potenzialmente tossiche.

Uno specifico polimorfismo del gene P-gp MDR1 è di comune riscontro nei casi di parkinsonismo associati all'esposizione a pesticidi (39). Korteckaas e colleghi hanno strutturato uno studio con l'uso di  $^{11}\text{C}$ -verapamil, substrato per la P-gp, e PET per valutare la funzione della barriera ematoencefalica (40).

Gli autori hanno dimostrato come i pazienti con PD presentassero un significativo aumento dell'uptake mesencefalico di  $^{11}\text{C}$ -verapamil, se comparati con i controlli.

Tale dato è stato interpretato come dimostrazione dell'alterazione localizzata della P-gp nei pazienti con PD.

Rimane comunque non perfettamente chiarito in che maniera si sviluppi un'alterazione funzionale della barriera ematoencefalica in una specifica regione.

Pertanto questi dati necessitano di successive conferme (41).

## Prospettive future

Sarebbe necessario sviluppare nuovi radiotraccianti per lo studio dei diversi pathways non-dopaminergici implicati nella fisiopatologia della PD e degli effetti secondari all'utilizzo a lungo termine della L-Dopa.

Di recente il tracciante PET  $^{11}\text{C}$ -CNS5156 è stato validato quale antagonista non competitivo del recettore per l'uptake NMDA, riflettendo l'attività dei canali a voltaggio.

Questo tracciante è l'antagonista per il recettore dell'adenosina  $A_{2A}$  ( $^{11}\text{C}$ )-SCH 442416 potrebbero risultare di utile impiego per valutare le anomalie nel binding del glutammato e dell'adenosina nei pazienti con malattia di Parkinson che sviluppano discinesie, così da portare ad un'adeguata comprensione e ad un'eventuale terapia per il trattamento di questa disabling complicanza.

Sono attualmente in studio anche l'utilizzo di traccianti che abbiano come target la deposizione di amiloide e le anomalie neurochimiche alla base della demenza corticale e sottocorticale nel PD.

È ancora controverso il ruolo che possano ricoprire le neuroimmagini come marker per la valutazione di potenziali effetti neuroprotettivi e ristorativi dei farmaci.

Gli studi, possibilmente su primati con danno stabile e progressivo, potrebbero rivelarsi di aiuto per validarne l'utilizzo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Berg D, Siefker C, Becker G.  
Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings.  
J Neurol 2001;248(8):684-689.
2. Berg D, Roggendorf W, Schroder U, et al.  
Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury.  
Arch Neurol 2002;59(6):999-1005.
3. Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G.  
Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease.  
Movement Disorders 2005;(in press).
4. Berg D, Becker G, Zeiler B, et al.  
Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound.  
Neurology 1999;53(5):1026-1031.
5. Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G.  
Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects.  
Neurology 2001;56(1):13-17.
6. Ruprecht-Dorfler P, Berg D, Tucha O, et al.  
Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease.  
Neuroimage 2003;18(2):416-422.
7. Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller PP, Dressler D.  
Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism.  
Mov Disord 2004;19(12):1445-1449.
8. Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D.  
Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes.  
Neurology 2003; 60: 74-7.
9. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G.  
Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:423-425.
10. Hutchinson M, Raff U.  
Parkinson's disease: A novel MRI method for determining structural changes in the substantia nigra.  
JNeurolNeurosurgPsychiat 1999;67:815-818.
11. Hu MT, White SJ, Herlitz AH, Chaudhuri KR, Hajnal JV, Brooks DJ.  
A comparison of (18)F-dopa PET and inversion recovery MRI in the diagnosis of Parkinson's disease.  
Neurology 2001 May 8;56(9):1195-1200.

12. Hutchinson M, Raff U, Lebedev S.  
MRI correlates of pathology in parkinsonism: segmented inversion recovery ratio imaging (SIRRM).  
*Neuroimage* 2003;20(3):1899-1902.
13. Schrag A, Good CD, Miskiel K, et al.  
Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI.  
*Neurology* 2000 Feb 8;54(3):697-702.
14. Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R, et al.  
Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy.  
*Neurology* 2003 Mar 25;60(6):922-927.
15. Brooks DJ, Turjanski N, Sawle GV, Playford ED, Lees AJ.  
PET studies on the integrity of the pre- and post-synaptic dopaminergic system in Tourette's syndrome.  
*AdvNeurol* 1992;58:227-232.
16. Seppi K, Schocke MF, Donnemiller E, et al.  
Comparison of diffusion-weighted imaging and (123I)IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease.  
*Mov Disord* 2004;19(12):1438-1445.
17. Breier A, Su TP, Saunders RC, Carson RE, et al.  
Schizophrenia is associated with elevated amphetamine induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method.  
*Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2569-2574.
18. Chugani DC, Ackermann RF, Phelps ME.  
In vivo (3H)sipiperone binding: evidence for accumulation in corpus striatum by agonist-mediated receptor internalization.  
*J Cereb Blood Flow Metab.* 1988;8(3):291-303.
19. Muriel MP, Bernard V, Levey AI, et al.  
Levodopa induces a cytoplasmic localization of D1 dopamine receptors in striatal neurons in Parkinson's disease.  
*Ann Neurol.* 1999;46(1):103-11.
20. Laruelle M.  
Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review.  
*J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:423-451.
21. Schlaepfer TE, Pearlson GD, Wong DF, et al.  
PET study of competition between intravenous cocaine and (C-11)raclopride at dopamine receptors in human subjects.  
*Arch J Psychiatry* 1997;154:1209-1213.
22. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al.  
Imaging endogenous dopamine competition with (11C)raclopride in the human brain.  
*Synapse* 1994;15:255-262.
23. Carson RE, Breier A, deBartolomeis A, et al.  
Quantification of amphetamine-induced changes in (C-11)raclopride binding with continuous infusion.  
*J Cereb Blood Flow Metab* 1998;17:437-447.



24. Ginovart N, Farde L, Haldin C, Swahn CG.  
Changes in striatal D2-density following chronic treatment with amphetamine assessed with PET in nonhuman primates.  
*Synapse* 1999;31:154-162.
25. Piccini P, Pavese N, Brooks DJ.  
An in vivo study of striatal and cortical endogenous dopamine release following pharmacological challenges in Parkinson's disease.  
*Ann Neurol.* 2003;53: 647-653.
26. de la Fuente-Fernandez R, Lu JQ, Sossi V, et al.  
Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease:  
PET evidence of increased dopamine turnover.  
*Ann Neurol.* 2001;49(3):298-303.
27. de la Fuente-Fernandez R, Sossi V, Huang Z, et al.  
Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease:  
implications for dyskinesias.  
*Brain.* 2004 Dec;127(Pt 12):2747-54.
28. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A.  
Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus.  
*J Neurosci.* 2001;21(15):RC157.
29. Strafella AP, Paus T, Fraccio M, Dagher A.  
Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex.  
*Brain.* 2003;126:2609-15.
30. Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, et al.  
Evidence for striatal dopamine release during a video game.  
*Nature.* 1998 May 21;393(6682):266-8.
31. Goerendt IK, Messa C, Lawrence AD, et al.  
Dopamine release during sequential finger movements in Parkinson's disease: a PET study.  
*Brain* 2003;126: 312-325.
32. Sawamoto N, Hotton GR, Pavese N, Piccini P, and Brooks DJ.  
Frontal endogenous dopamine release detected with <sup>11</sup>C-Raclopride during a visual search task in healthy subjects and Parkinson's disease patients.  
*Neurology*, 2005. 64(Suppl 1): A274.
33. Kreutzberg GW.  
Microglia: a sensor for pathological events in the CNS.  
*Trends Neurosci*, 1996. 19(8): 312-8.
34. Tatton WG, Chalmers-Redman R, Brown D, and Tatton N.  
Apoptosis in Parkinson's disease: signals for neuronal degradation.  
*Ann Neurol*, 2003. 53(Suppl 3): S61-70; discussion S70-2.
35. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, and McGeer EG.  
Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains.  
*Neurology*, 1988. 38(8): 1285-91.



36. Wu DC, Jackson-Lewis V, Vila M, Tieu K, Teismann P, Vadseth C, Choi DK, Ischiropoulos H, and Przedborski S.  
Blockade of microglial activation is neuroprotective in the  
1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson disease.  
*J Neurosci*, 2002. 22(5): 1763-71.
37. Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, and Torizuka T.  
Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease.  
*Ann Neurol*, 2005. 57(2): 168-75.
38. Gerhard A, Pavese N, Hotton GR, Es M, Turkheimer F, Oertel W, Banati RB, Brooks DJ.  
Microglial activation in Parkinson's disease - Its Longitudinal Course  
and Correlation with Clinical Parameters: An 11C(R)-PK11195 PET study.  
*Neurology*, 2004. 62(Suppl5): A432.
39. Drozdik M, Bialecka M, Mysliwiec K, Honczarenko K, Stankiewicz J, and Sych Z.  
Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: a possible link  
between environmental and genetic factors in Parkinson's disease.  
*Pharmacogenetics*, 2003. 13(5): 259-63.
40. Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, Vaalburg W, Bart J, Willemsen AT,  
and Hendrikse NH.  
Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo.  
*Ann Neurol*, 2005. 57(2): 176-9.
41. Stoessl AJ and McGeer PL.  
Hot spots: can positron emission tomography offer insights into  
the pathogenesis of PD?  
*Ann Neurol*, 2005. 57(2): 161-2.