

Cari Colleghi,

sono stato presente alla cerimonia funebre durante la quale il prof. Leontino Battistin ha pronunciato parole commoventi in ricordo del prof. Fulvio Bracco.

Parole che mi hanno colpito profondamente e che mi hanno fatto ricordare Fulvio come se in quel momento fosse presente fra noi.

Era vicepresidente della LIMPE e per oltre venti anni ha profuso un impegno non comune nell'attività scientifica e didattica della nostra Lega, contribuendo costantemente al progresso delle neuroscienze.

La Limpe onora il ricordo di Fulvio Bracco con la pubblicazione dell'orazione pronunciata da Leontino Battistin al Rito Accademico dell'Alzabara tenutosi nel Cortile Antico di Palazzo del Bò dell'Università di Padova l'8 febbraio 2006.

Stefano Ruggieri

RICORDO DEL PROF. FULVIO BRACCO

di Leontino Battistin

Capita nella vita che si verifichino situazioni che mai avremmo immaginato di dover affrontare, situazioni nelle quali la turbolenza delle emozioni è prorompente e rischia di sopraffare la necessaria applicazione dell'intelligenza e della razionalità nell'affrontare quanto la vita ci porta; ebbene questa è proprio una di quelle situazioni che credo nessuno di noi avrebbe mai voluto vivere e affrontare.

Tracciare un ricordo di Fulvio Bracco è certamente non facile, sia per l'accavallarsi dei sentimenti e delle emozioni nel pensare ad una persona con cui si sono condivisi circa 30 anni di vita, sia per la ricchezza della sua personalità professionale e umana.

Fulvio Bracco era nato a Padova nel 1950 e la sua famiglia aveva origine nell'isola di Lussino, arcipelago del Quarnaro, cui lui era molto legato; si era laureato a Padova con una tesi molto acuta sulle complicità da intossicazione da barbiturici, e aveva poi intrapreso la sua carriera all'interno della Clinica Neurologica; si era dedicato fin da subito agli studi riguardanti i meccanismi biochimici e metabolici del Sistema Nervoso e aveva compiuto un lungo tirocinio all'estero presso la Columbia University, New York, sotto la guida del Prof. Abel Lajtha; al suo rientro in Italia aveva continuato su questa strada ponendo immediatamente l'attenzione soprattutto al campo delle malattie extrapiramidali e in particolare alla Malattia di Parkinson; in questo campo si era distinto sin dai primissimi anni per la passione e dedizione alla ricerca scientifica ma anche per la cura dei pazienti, dando corpo molto presto a un Centro di Studi per la Malattia di Parkinson, Centro di cui è stato promotore e anima principale; è diventato prima Borsista universitario, e poi Ricercatore universitario e nel 1992 ha vinto il concorso per Professore Associato, continuando nella sua attività di clinico e di ricercatore di primissimo livello; ormai era del tutto pronto al passaggio a professore ordinario, avendo maturato titoli scientifici, didattici e clinici ampiamente riconosciuti da tutta la comunità neurologica nazionale e internazionale.

Delineare in poche parole le caratteristiche di Fulvio Bracco come docente, come ricercatore e come clinico non è semplice.

Come docente Fulvio era impareggiabile; aveva un innato senso della didattica, del come prepararla e del come farla, ed era una caratteristica che nessuno possedeva a suo pari; egli metteva uno scrupolo enorme nella preparazione e una passione non comune nell'espletamento della didattica; nell'ambito della Scuola egli ha sempre curato l'organizzazione della didattica sia per gli studenti del Corso di laurea che per quelli della Scuola di specializzazione; aveva un seguito, veramente unico e ineguagliabile, tra i giovani, che in lui riconoscevano un vero Maestro; per lui la didattica era il passaggio ai più giovani in formazione di quanto lui aveva acquisito come ricercato-

re e come clinico e lui metteva in questo passaggio una carica di entusiasmo e di passione che raramente era dato di vedere.

Come ricercatore, Fulvio Bracco ha lasciato dei segni di grandissimo spessore; egli si è occupato di vari capitoli della neurologia clinica, però ha dato forse il meglio di sé nell'ambito della Malattia di Parkinson e delle malattie extrapiramidali in genere; in questo campo egli ha tracciato linee di ricerca assolutamente nuove tanto a livello della diagnostica, sia nell'ambito della biologia molecolare, che nell'imaging funzionale attraverso l'uso della PET e della SPECT, ed altresì in campo terapeutico; egli è stato non solo il responsabile per il Centro di Padova ma spesso il responsabile nazionale e in qualche caso anche internazionale, di linee di studio su nuovi farmaci e nuovi trattamenti della Malattia di Parkinson, studi che hanno avuto grandissimi rilievi e ricadute sulle maggiori riviste scientifiche del mondo; proprio per questo il suo apporto di esperto diagnosta e soprattutto esperto terapeuta nell'ambito della Malattia di Parkinson veniva richiesto non solo in Italia, ma anche all'estero, nelle maggiori sedi congressuali sull'argomento. Come clinico Fulvio Bracco era assolutamente completo; il suo approccio al malato era sempre di una estrema accuratezza, che si univa ad un grande calore umano; i malati si affidavano a lui perché in lui trovavano assoluta sicurezza e grande tranquillità; egli esaminava il paziente in modo estremamente dettagliato, in modo completo, e i giovani allievi che lo seguivano imparavano da lui l'arte dell'esame clinico a cui si univa, sempre, la capacità di una grande comunicativa umana e affettiva, comunicativa che creava nel paziente una enorme fiducia, una grande confidenza in questo medico, da un lato così preparato e così profondo osservatore, e dall'altro lato così carico di ricchezza umana e di partecipazione affettiva ai suoi problemi.

La personalità umana di Fulvio Bracco era estremamente ricca e tentare di ricordarne alcuni aspetti qui può risultare parziale; cercherò di enucleare solo alcuni degli aspetti che in tanti anni di comunanza professionale e umana mi sono rimasti profondamente impressi.

Fulvio Bracco era anzitutto estremamente ordinato; lui affrontava la sua professionalità ma anche i suoi aspetti di umanità sempre con grande ordine, che stava a significare un costante approfondimento di ogni singolo particolare; Fulvio non era mai superficiale, andava sempre in profondità in ogni cosa e questo andare in profondità, a volte anche ossessivo, lo portava ad affrontare sempre i vari aspetti della sua vita professionale e umana con grande senso di responsabilità, con grande correttezza verso gli altri e verso se stesso.

Un altro aspetto che caratterizzava Fulvio era la sua generosità; Fulvio aveva un cuore grande, un cuore generoso, e questo aspetto permeava tutta la sua vita, tanto lavorativa quanto relazionale, in famiglia e con gli amici; potrei citare tanti ricordi in proposito e ognuno di noi sicuramente ne ha altrettanti; Fulvio non si tirava mai indietro, sul lavoro non esisteva mai un limite di orario o men che meno di impegno, lui era sempre pronto e generoso nel venire incontro alle necessità tanto dell'ambiente di lavoro quanto dei suoi amici e dei suoi familiari, era un cuore generoso che dava volentieri sempre e con enorme gioia e senza mai neanche pensare di dover ricevere qualcosa in cambio.

Un altro aspetto che mi è rimasto sempre impresso era la lealtà con cui Fulvio affrontava ogni cosa; era una lealtà fatta di assoluta trasparenza, di assoluta limpidezza; Fulvio era uno che aveva un senso profondo della correttezza, della lealtà verso se stesso e verso gli altri; questa caratteristica lo portava anche ad avere come pochi un forte senso della Scuola, un senso di appartenenza ad un gruppo e ad una Scuola; egli amava dire e ripetere che la chiarezza era una delle sue doti principali e voleva e riusciva a comportarsi all'insegna della chiarezza e della lealtà.

Un altro tratto che colpiva nella personalità di Fulvio era che accanto a un'intelligenza acuta che riusciva sempre a vedere in profondità ogni aspetto e ogni particolare, accanto a questa intelligenza, egli manteneva costante una carica di partecipazione affettiva di forte intensità, egli metteva in ogni suo fare un calore di umanità e di affetto, come raramente si vede.

Egli non affrontava mai superficialmente una problematica, fosse essa legata alla sua vita di ricercatore o di docente o di clinico; nell'espletamento di tutte le sue attività egli riusciva sempre a mettere insieme una capacità di capire le cose con intelligenza pro-

fonda che gli permetteva di cogliere ogni singolo aspetto in tutti i suoi particolari, unitamente ad una partecipazione affettiva e ad un calore umano, che l'interlocutore immediatamente percepiva; chiunque fosse, un collega, o un paziente, o uno studente, l'interlocutore si rendeva immediatamente conto che dietro a quel sorriso così aperto, dietro a quello sguardo così profondo, a quegli occhi scuri, si nascondeva non solo la comprensione dei fenomeni che aveva davanti con tutta la sua intelligenza, ma altresì una intensa, ricchissima partecipazione affettiva a quanto stava succedendo.

Da ultimo, ma non certo ultimo perché forse era il suo tratto principale, vorrei fermarmi sullo stile di Fulvio Bracco.

Fulvio aveva uno stile, una classe di portamento e di personalità, un'eleganza di porsi nelle relazioni interpersonali e verso se stesso, che credo sia rimasto impresso in ognuno di noi; egli voleva e sapeva affrontare ogni situazione con intelligenza da un lato e partecipazione affettiva dall'altro, sempre però all'insegna dello stile, della classe, della signorilità, all'insegna di ciò che lui spesso denominava dignità; e debbo dire che se in tutta la sua vita egli ci ha sempre insegnato questo, in questi due anni di malattia egli ha voluto lasciare a tutti noi un'ulteriore lezione, un'ulteriore testimonianza di stile, di classe, di dignità.

Egli manifestava giornalmente questi tratti della sua così ricca personalità umana, l'ordine, la lealtà, la generosità, la partecipazione affettiva, ed erano insegnamenti che egli faceva a tutti noi con il suo esempio di vita.

E chiunque gli stesse vicino, fosse uno studente, un collega, un paziente, o anche un familiare, chiunque gli stesse vicino coglieva in questi tratti della sua personalità un messaggio che era proprio un messaggio di stile, di correttezza, di signorilità, di dignità; in questi due anni Fulvio ha voluto, rimarcando questi tratti della sua personalità e vivendoli da par suo con un eroismo che ha lasciato tutti ammirati e commossi, ha voluto trasmettere a tutti noi questo insegnamento di vita e cioè a dire uno stile e una classe che raramente ci è stato dato di poter conoscere.

Per tutti noi che abbiamo avuto la fortuna di essere stati vicini a Fulvio in tanti anni, credo che l'eredità più grande sia proprio la testimonianza di vita che lui ci ha lasciato e cioè quella di una personalità ricchissima di intelligenza e di affetto che ha saputo vivere la vita con enorme dignità e grandissima classe, e che ha poi saputo vivere la sua malattia e la sua dipartita terrena con altrettanta dignità e altrettanta classe.

Grazie Fulvio e credo che tu saresti contento se tutti noi qui presenti ti dicessimo il nostro grazie con un grande, grande applauso.

INQUADRAMENTO CLINICO E SCELTE TERAPEUTICHE

Giovanni Abbruzzese

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica – Università di Genova

Introduzione

Studi neurochimici e farmacologici hanno definitivamente individuato nella ridotta disponibilità di dopamina (DA) striatale la base dei principali sintomi clinici della malattia di Parkinson (MP).

La terapia sostitutiva con il precursore della DA, la levodopa (LD), rappresenta la strategia farmacologica in grado di indurre il maggiore beneficio sintomatico nel trattamento della MP, migliorando la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti.

Tuttavia, la terapia cronica con LD è complicata dalla progressiva insorgenza di fluttuazioni cliniche e discinesie, dopo alcuni anni o addirittura mesi dall'inizio del trattamento [2].

Tali complicanze motorie condizionano il beneficio clinico e l'utilizzo stesso della LD, al punto che il timore dello sviluppo di future discinesie è considerato il fattore che maggiormente influenza la scelta terapeutica iniziale, ritardando spesso l'inizio della terapia con LD.

L'impiego di farmaci DA-agonisti diretti è spesso considerata l'opzione terapeutica più vantaggiosa per i pazienti in fase iniziale di malattia, sebbene il controllo della sintomatologia parkinsoniana possa risultare meno soddisfacente.

La controversia se introdurre la terapia con LD precocemente o più tardivamente nel corso della malattia ha coinvolto e diviso la comunità scientifica internazionale tra i sostenitori dell'ipotesi che l'esposizione cronica alla LD possa accelerare la progressione della MP (in relazione ad un'accentuata degenerazione dei neuroni dopaminergici) e coloro che negano l'esistenza di una tossicità clinica della LD [1].

Gli studi CALM-PD e REAL-PET [11,21] pur dimostrando che la LD risultava più efficace dei farmaci DA-agonisti (pramipexolo, ropinirolo) nel ridurre i segni clinici della malattia hanno utilizzato tecniche di "imaging funzionale" (CIT SPECT e 18F-DOPA PET) per suggerire che la maggiore incidenza di complicanze motorie nei pazienti trattati con LD sia da porre in relazione ad una più rapida degenerazione dei neuroni nigro-striatali.

Lo studio ELLEDOPA [13] ha dimostrato che i pazienti trattati con diversi dosaggi (150, 300, 600 mg/die) di LD presentavano un miglioramento alle scale di valutazione (UPDRS) dose-correlato, seppur con una maggior incidenza di fluttuazioni e discinesie nei soggetti esposti al dosaggio più elevato.

I risultati clinici, tuttavia, contrastavano con l'osservazione di una riduzione dose-dipendente del *binding* striatale del trasportatore della DA, possibile espressione di un danno dei neuroni dopaminergici o di un semplice effetto farmacologico.

La controversia rimane, quindi, per il momento irrisolta, ma un adeguato inquadramento clinico del rapporto tra terapia con LD e discinesie può favorire una scelta terapeutica più corretta.

Le discinesie indotte da LD (LID)

Sotto questa definizione si comprendono movimenti involontari che si presentano con caratteristiche semeiologiche diverse (dystonia, corea), variamente temporizzati all'assunzione della terapia con LD (di picco, d'inizio e fine dose, del periodo off) [15, 10, 6] e che tendono a divenire progressivamente più invalidanti con l'allungamento della durata di malattia.

Lo sviluppo clinico delle LID costituisce un fenomeno complesso, dipendente dall'interazione di più fattori di rischio (età d'esordio, gravità di malattia, durata della terapia, regime di trattamento) [18,8].

Lo studio ELLEDOPA [13] ha chiaramente indicato come il dosaggio elevato di LD (600 mg/die) costituisca probabilmente il principale fattore di rischio.

E' verosimile, inoltre, che la predisposizione genetica possa condizionare lo sviluppo delle complicanze da LD, spiegandone l'eterogenetità interindividuale. Zappia e coll. [23], oltre a confermare fattori di rischio già segnalati per le LID di picco (sesso femminile, esordio precoce, dosaggio elevato di LD) hanno evidenziato come i fattori genetici legati ai polimorfismi per il recettore dopaminergico D2 siano sesso-dipendenti.

Anche i polimorfismi per il recettore oppioide mu (e la mancata abitudine al fumo) sono stati descritti come fattori indipendentemente associati ad un aumentato rischio di LID [20].

L'incidenza stessa delle LID è stata oggetto di un ampio dibattito nella letteratura scientifica.

Le discinesie possono interessare una percentuale variabile dal 30% al 85% dei pazienti secondo il contesto di rilevazione: centri specialistici [16], comunità [19].

Una revisione della letteratura [2] ha indicato che circa il 40% dei pazienti, dopo 5 anni di terapia con LD sviluppa discinesie (e fluttuazioni) e l'insorgenza delle LID precederebbe spesso la comparsa delle fluttuazioni motorie [11].

Secondo un recente studio di comunità [21] si può ritenere che discinesie possano svilupparsi in circa il 60% dei pazienti con MP dopo 10 anni di trattamento; tuttavia, solo nel 40% dei pazienti la gravità delle LID risulterebbe invalidante e tale da richiedere modificazioni terapeutiche.

Anche l'impatto delle LID sulla qualità della vita è stato oggetto d'interpretazioni contrastanti [7,9,19].

E' indubbio, che molti pazienti preferiscono una condizione di mobilità disturbata dalla presenza di discinesie rispetto all'assenza di mobilità.

Tuttavia, studi recenti documentano come le LID influenzino negativamente la qualità di vita (aumentando, in particolare, i livelli di depressione) e comportino un incremento significativo dei costi sanitari [14].

Le LID, ad esempio, costituiscono un fattore di rischio per le cadute [3,18].

Le scelte terapeutiche

La fisiopatologia delle LID è legata all'alterazione di molteplici meccanismi di neurotrasmissione (dopaminergica e non-dopaminergica) a livello striatale.

In particolare, fenomeni di priming sarebbero responsabili di un alterato equilibrio e della modificazioni di frequenza e sincronizzazione dell'attività neuronale all'interno dei circuiti dei gangli della base [4].

E' indubbio, quindi, che l'insorgenza delle complicanze motorie riflette i limiti del tradizionale profilo farmaco-cinetico della LD, che costituisce il farmaco dopaminergico caratterizzato dalla emivita plasmatica più breve.

La teoria della "stimolazione dopaminergica pulsatile" suggerisce che la manipolazione del metabolismo della LD ed una stimolazione recettoriale più continua possano ridurre e ritardare l'insorgenza delle LID.

Secondo gli studi già ricordati [11,21] l'inizio del trattamento con farmaci dopamino-agonisti si associa ad un rischio significativamente inferiore di discinesie rispetto al trattamento iniziale con levodopa ed in ogni caso il dosaggio di LD deve essere mantenuto ai livelli efficaci più bassi [13].

Quando le LID (e le fluttuazioni cliniche) costituiscono parte integrante del quadro clinico, il loro trattamento appare tutt'altro che semplice e diverse strategie possono essere teoricamente prospettate [16-17]:

- migliorare l'assorbimento ed il trasporto della LD (modificazioni dietetiche, formulazioni solubili, somministrazione per via duodenale)
- aumentare la concentrazione striatale di DA (inibitori MAO)
- stabilizzare i livelli plasmatici di LD (ottimizzazione del numero di dosi, formulazioni a rilascio controllato, associazione con COMT-inibitori)

- utilizzare una terapia di associazione tra LD e DA-agonisti
- aggiungere farmaci con proprietà anti-discoinetiche (amantadina, etc.)
- considerare interventi terapeutici alternativi (infusione apomorfina, elettrostimolazione GPi-STN).

I risultati ottenibili con tali strategie alternative si dimostrano spesso parziali e temporanei e, in ogni caso, la scelta deve essere sempre fondata sulle caratteristiche individuali del singolo paziente.

Conclusioni

Le discinesie LD-indotte condizionano le strategie terapeutiche nella fase iniziale della MP, poiché possono rappresentare un problema disabilitante per i pazienti e finanziariamente gravoso per il sistema sanitario.

Il trattamento delle discinesie, inoltre, risulta per lo più complesso ed insoddisfacente.

La comprensione, quindi, dei meccanismi responsabili e l'individuazione dei fattori di rischio associati può consentire un approccio razionale ed individualizzato nella gestione dei pazienti parkinsoniani.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Agid Y.
Levodopa: is toxicity a myth?
Neurology;1998;50:858–863.
- [2] Ahlskog JE, Muenter MD.
Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature.
Mov Disord 2001;16:448-458.
- [3] Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N.
Falls and freezing of gait in Parkinson's disease:
a review of two interconnected, episodic phenomena.
Mov Disord 2004;19:871–884.
- [4] Brotchie JM, Lee J, Venderova K.
Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease.
J Neural Transm 2005;112:359–391.
- [5] Dodel RC, Berger K, Oertel WH.
Health-related quality of life and healthcare utilisation in patients with Parkinson's disease. Impact of motor fluctuations and dyskinesias.
Pharmacoeconomics 2001;19:1013–1038.
- [6] Jankovic J.
Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease:
clinical manifestations.
Mov Disord 2005; 20 (Suppl 11): S11–S16.
- [7] Karlsen KH, Tandberg E, Arslan D, Larsen JP.
Health related quality of life in Parkinson's disease:
a prospective longitudinal study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:584 –589.
- [8] Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE.
Levodopa–dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset.
Mov Disord 2005;20:342–366.
- [9] Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y.
Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD:
a randomized trial.
Neurology 2001;57:1687–1694.
- [10] Marconi R, Lefebvre-Caparros D, Bonnet A-M, et al.
Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease:
phenomenology and pathophysiology.
Mov Disord 1994;9:2–12.
- [11] Mazzella L, Yahr MD, Marinelli L et al.
Dyskinesias predict the onset of motor response fluctuations in patients
with Parkinson's disease on L-dopa monotherapy.
Parkinsonism and Related Disorders 2005;11:151–155.

- [12]Parkinson Study Group.
Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression.
JAMA 2002;287:1653-1661.
- [13]Parkinson Study Group.
Levodopa and the progression of Parkinson's disease.
N Engl J Med 2004;351:2498-2508.
- [14]Péchevis M, Clarke CE, Vieregge P et al.
Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health-related costs: a prospective European study.
Europ J Neurol 2005;12:956-963.
- [15]Quinn NP.
Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease.
Neurology 1998;51:S25-S29.
- [16]Rascol O.
Medical treatment of levodopa-induced dyskinesias.
Ann Neurol 2000;47:S179-S188.
- [17]Rascol O., Fabre N.
Dyskinesia: L-Dopa-induced and tardive dyskinesia.
Clin Neuropharmacol 2001; 24:313-323.
- [18]Robinson K, Dennison A, Roalf D, et al.
Falling risk factors in Parkinson's disease.
NeuroRehab 2005;20:169-182.
- [19]Schrag A, Quinn N.
Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease.
A community-based study.
Brain 2000;123: 2297-2305.
- [20]Strong JA, Dalvi A, Revilla FJ et al.
Genotype and smoking history affect risk of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease.
Mov Disord 2006;21:654-659.
- [21]Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, Weigand S, Ahlskog JE.
Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990.
Arch Neurol 2006;63:205-209.
- [22]Whone AL,Watts RL, Stoessl AJ, et al.
Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study.
Ann Neurol 2003;54:93-101.
- [23]Zappia M, Annesi G, Nicoletti G et al.
Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease. An exploratory study.
Arch Neurol 2005;62:601-605.

INQUADRAMENTO CLINICO DEI PARKINSONISMI

Alberto Albanese

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano

La malattia di Parkinson (MP) è una delle malattie neurologiche più comuni.

Il termine parkinsonismo si riferisce collettivamente a tutte le condizioni che causano combinazioni dei sintomi tipici della malattia di Parkinson.

Dal punto di vista anatomico, i parkinsonismi possono essere associate a una lesione dei neuroni nigrostriatali (così come avviene nella MP) oppure essere in rapporto a lesioni di altre strutture che comunque producono sintomi e segni clinici simili (ad esempio, una disfunzione della via strionigrica).

I sintomi dei parkinsonismi includono acinesia, rigidità, tremore e alterazione dei riflessi posturali in varia combinazione.

Possono essere associati disturbi cognitivi, che non rappresentano una caratteristica principale della MP, ma solo di alcune forme plus e secondarie.

I parkinsonismi possono essere distinti in: forme primarie, parkinsonismi plus, parkinsonismi secondari.

Le forme primarie comprendono la MP e i parkinsonismi monogenici (Tabella 1).

Queste diverse forme costituiscono un continuum e sono distinguibili clinicamente solo in parte.

Sono stati definiti diversi criteri clinici per la diagnosi di MP (1;2), che non consentono di porre diagnosi differenziale con le forme genetiche e possono essere considerati, in realtà, criteri clinici per i parkinsonismi primari.

In modo molto schematico, è possibile affermare che le forme primarie sporadiche che iniziano prima dei 40 anni e le forme primarie familiari che iniziano entro i 50 anni hanno un'elevata probabilità di essere forme monogeniche di MP.

Esistono, poi, altri criteri clinici di orientamento: la malattia da parkinsonismo spesso presenta fluttuazioni circadiane dei sintomi parkinsoniani e riflessi osteotendinei accentuati (3;4), la malattia da PINK1 può presentare disautonomia e periodi off molto gravi, a fronte di una eccellente risposta alla levodopa (5;6).

Le forme plus comprendono malattie neurodegenerative caratterizzate dalla presenza di sintomi parkinsoniani accanto ad altri segni clinici di degenerazione del sistema nervoso centrale.

Le forme più importanti di questa categoria sono: la paralisi sopranucleare progressiva (sindrome di Steele-Richardson-Olszewski), l'atrofia multisistemica, la degenerazione corticobasale.

Per ciascuna di queste forme di parkinsonismo plus esistono criteri diagnostici clinici specifici, che sono stati validati in rapporto al correlato anatomo-patologico (7-9).

La diagnosi differenziale tra i parkinsonismi plus e quelli primari è abbastanza agevole, mentre la diagnosi delle diverse forme di parkinsonismi plus è complessa e talora molto difficile (10).

I parkinsonismi secondari possono essere causati da malattie quali ictus, encefalite o meningite.

Molti farmaci, tra i quali sono in primo piano gli antipsicotici (ad esempio metoclopramide, fenotiazine, aloperidolo) possono causare sindromi parkinsoniane secondarie.

Più raramente si osservano quadri parkinsoniani dovuti a sovradosaggio di agenti narcotici o anestetici (ad esempio in corso di anestesia generale), a esposizione di tossine o di monossido di carbonio.

Paradigmatico è il caso delle microepidemie di parkinsonismo avvenute tra soggetti

californiani che assumevano droghe per via endovenosa. In alcune forniture era presente MPTP, un derivato sintetico dell'eroina, che lede selettivamente i neuroni dopaminergici.

A differenza del parkinsonismo da MPTP, i comuni parkinsonismi iatrogeni sono reversibili. Pertanto, è estremamente importante rilevare i numerosi casi di assunzione surrettizia di farmaci ad azione neurolettica prescritti per sintomi gastroenterologici (ad esempio, i procinetici), cardiocircolatori (calcio-antagonisti), ecc.

Tabella 1 *Parkinsonismi monogenici descritti fino ad oggi.*

<i>Locus</i>	<i>Cromosoma</i>	<i>Gene</i>	<i>Eredità</i>
PARK1	4q21-q23	a-Sinucleina	AD
PARK2	6q25-q27	Parkina	AR-sporadico
PARK3	2p13	-----	AD
PARK4	4p	a-Sinucleina	AD
PARK5	4p14	UCH-L1	AD
PARK6	1p35-p36	PINK1	AR
PARK7	1p36	DJ-1	AR-sporadico
PARK8	12p11-q13	Dardarina	AD
PARK10	1p32	-----	??
PARK11	2q36-37	-----	Coppie di fratelli
NURR1	2q22-23	NURR1	AD

Tabella 2 *Classificazione dei parkinsonismi.*

<i>Categoria</i>	<i>Forma clinica</i>
Parkinsonismi primari	<ul style="list-style-type: none"> ● Malattia di Parkinson ● Parkinsonismi monogenici
Parkinsonismi plus	<ul style="list-style-type: none"> ● Paralisi sopranucleare progressiva ● Atrofia multisistemica ● Malattia da corpi di Lewi diffusi ● Degenerazione corticobasale
Parkinsonismi secondari	<ul style="list-style-type: none"> ● Ad accidente cerebrovascolare ● A cause infettive ● A traumi ● A sostanze tossiche ● Ad assunzione di farmaci ● ecc.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Gelb DJ, Oliver E, Gilman S.
Diagnostic criteria for Parkinson disease.
Arch Neurol 1999 Jan;56:33-9.
- (2) Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ.
Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease.
Neurology 2001 Oct 23;57:1497-9.
- (3) Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al.
Association between early-onset Parkinson's disease and mutations
in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group.
N Engl J Med 2000 May 25;342:1560-7.
- (4) Khan NL, Graham E, Critchley P, Schrag AE, Wood NW, Lees AJ, et al.
Parkin disease: a phenotypic study of a large case series.
Brain 2003 Jun;126:1279-92.
- (5) Valente EM, Brancati F, Ferraris A, Graham EA, Davis MB, Breteler MM, et al.
PARK6-linked parkinsonism occurs in several European families.
Ann Neurol 2002 Jan;51:14-8.
- (6) Albanese A, Valente EM, Romito LM, Bellacchio E, Elia AE, Dallapiccola B.
The PINK1 phenotype can be indistinguishable from idiopathic Parkinson disease.
Neurology 2005 Jun 14;64:1958-60.
- (7) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al.
Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia
with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop.
Neurology 1996 Nov;47:1113-24.
- (8) Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, Lantos PL, Daniel SE, Horoupian DS, et al.
Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria
for progressive supranuclear palsy and related disorders.
J Neuropathol Exp Neurol 1996;55:97-105.
- (9) Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben Shlomo Y, Fowler CJ, et al.
Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy.
J Neurol Sci 1999 Feb 1;163:94-8.
- (10) Soliveri P, Rossi G, Monza D, Tagliavini F, Piacentini S, Albanese A, et al.
A case of dementia parkinsonism resembling progressive supranuclear palsy due
to mutation in the tau protein gene.
Arch Neurol 2003 Oct;60:1454-6.

PARKINSON VASCOLARE

Angelo Antonini per il gruppo di studio "VADO"

Il sospetto di "parkinsonismo vascolare" è basato sulla presenza di segni clinici, ma nessuna procedura diagnostica è attualmente adatta per formulare una diagnosi.

Il sospetto clinico si basa su:

- Presenza all'anamnesi di fattori di rischio cardiovascolare in particolare ipertensione arteriosa, diabete, ipercolesterolemia;
- Precedenti episodi di stroke cerebrale;
- Parkinsonismo con segni atipici o con predominanza agli arti inferiori e scarsa risposta alla L dopa.

A supporto del dato clinico il neurologo può utilizzare la presenza di lesioni vascolari alla MRI ma questo dato non può dirimere il quesito sulla presenza o meno di una concomitante degenerazione del sistema dopaminergico nigro-striatale.

La presenza di un normale trasportatore della dopamina (DAT) è suggestivo di un quadro clinico non degenerativo.

Tuttavia non è inusuale osservare pazienti con fattori di rischio CBV che presentano alterazioni di segnale alla RMN e che hanno invece una risposta alla terapia farmacologica

Obiettivo dello studio

- 1) Valutare lo stato del sistema dopaminergico striatale mediante SPECT con Datscan in oltre 200 pazienti che presentano vari gradi di danno ischemico vascolare (rilevati mediante MRI) e per i quali sussista il sospetto clinico di parkinsonismo vascolare.
- 2) Obiettivo secondario è valutare (dove possibile) la correlazione tra estensione del danno alla RMN, riduzione del DAT e percentuale di cambiamento con la UPDRS nelle condizioni con e senza risposta alla terapia cronica con levodopa (almeno 400 mg/die).

Materiali e metodi

Il progetto ha previsto il coinvolgimento di 15 centri Parkinson italiani dotati di una struttura di neuroradiologia e di medicina nucleare

Sono stati selezionati pazienti con:

- Almeno 2 fattori di rischio vascolare:
 - diabete
 - ipertensione
 - dislipidemia
- Presenza di una sintomatologia parkinsoniana (con durata da 1 a 10 anni)
- La valutazione delle alterazioni vascolari alla RMN è avvenuta in cieco su sequenze assiali e coronali T2 e densità protonica (o flair) sulla base della scala visiva allegata.

VISUAL RATING OF SIGNAL HYPERINTENSITIES

Periventricula hyperintensities (PVH 0-6)

Caps:		
occipital	0/1/2	0 = absent
frontal	0/1/2	1 = 5mm
Bands:	0/1/2	2 = > 5mm and <10mm
lat.ventricles		

White matter hyperintensities (WMH 0-24)

Frontal	0/1/2/3/4/5/6	0 = n.a.
Parietal	0/1/2/3/4/5/6	1 = < 3mm; n 5
Occipital	0/1/2/3/4/5/6	2 = < 3mm; n > 6
Temporal	0/1/2/3/4/5/6	3 = 4-10mm; n 5
		4 = 4mm; n > 6
		5 = > 11mm; n > 1
		6 = confluent

Basal ganglia hyperintensities (BG 0-30)

Caudate Nucleus	0/1/2/3/4/5/6
Putamen	0/1/2/3/4/5/6
Globus Pallidus	0/1/2/3/4/5/6
Thalamus	0/1/2/3/4/5/6
Internal capsule	0/1/2/3/4/5/6

Infra-tentorial foci of hyperintensities (ITF 0-24)

Cerebellum	0/1/2/3/4/5/6
Mesencephalon	0/1/2/3/4/5/6
Pons	0/1/2/3/4/5/6
Medulla	0/1/2/3/4/5/6

Semiquantitative rating of signal hyperintensities in separate regions, with the range of the scale, between brackets.
n = number of lesions; n.a. = no abnormalities

L'esame SPECT con Datscan è stato valutato con un'analisi qualitativa attraverso una scala con 4 gradi:

Normale

Anormale tipo I (asimmetrico solo putamen post)

Anormale tipo II (bilaterale prevalentemente putamen)

Anormale tipo III (bilaterale diffuso)

Risultati

Lo score totale vascolare alla risonanza magnetica era significativamente più elevato in pazienti senza risposta alla levodopa ($p < 0,001$).

In particolar modo le lesioni vascolari nei gangli della base erano associate ad assenza di risposta alla terapia farmacologica.

Lo score totale delle alterazioni vascolari alla RMN correla con il crescente numero di fattori di rischio vascolari (soprattutto ipertensione arteriosa); $p < 0,001$.

Il trasportatore striatale della dopamina era in media nella norma in pazienti con risposta negativa alla levodopa (36/41) e moderatamente a gravemente alterati in pazienti con risposta positiva alla levodopa (67/90).

Tuttavia non era in grado di predire su base individuale la risposta alla terapia.

Conclusioni

Lo studio di 202 pazienti con parkinsonismo e significative alterazioni vascolari alla RMN ha dimostrato che queste possono essere osservate sia in individui con risposta positiva alla levodopa che in coloro che non dimostrano benefici.

L'esame SPECT con Datscan può aiutare ad identificare i non-responder ma un tentativo terapeutico cronico con levodopa (>600 mg al giorno) è necessario anche in coloro che hanno un normale trasportatore striatale.

Dal punto di vista clinico il parkinsonismo vascolare può presentarsi sia come caratteristica manifestazione di "lower body parkinsonism" ma anche come emiparkinson acinetico-rigido rendendo complessa la diagnosi differenziale.

BIBLIOGRAFIA

Marshall V, Grosset D.

Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice.
Mov Disord. 2003 Dec;18(12):1415-23.

Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, Watt H, Lees AJ.

Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Dec;75(12):1749-52.

Lorberboym M, Djaldetti R, Melamed E, Sadeh M, Lampl Y.

¹²³I-FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with cerebrovascular disease and clinical diagnosis of vascular parkinsonism.
J Nucl Med. 2004 Oct;45(10):1688-93.

Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Revesz T, Lees AJ.

Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis.
Mov Disord. 2004 Jun;19(6):630-40.

Sibon I, Fenelon G, Quinn NP, Tison F.

Vascular parkinsonism.
J Neurol. 2004 May;251(5):513-24.

Zijlmans JC, Katzenschlager R, Daniel SE, Lees AJ

The L-dopa response in vascular parkinsonism.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Apr;75(4):545-7.

Rampello L, Alvano A, Battaglia G, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M.

Different clinical and evolutionary patterns in late idiopathic and vascular parkinsonism.
J Neurol. 2005 Sep;252(9):1045-9

Thanvi B, Lo N, Robinson T.

Vascular parkinsonism--an important cause of parkinsonism in older people.
Age Ageing. 2005 Mar;34(2):114-9

Williams DR, Watt HC, Lees AJ.

Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Apr;77(4):468-73

Tolosa E, Wenning G, Poewe W.

The diagnosis of Parkinson's disease.
Lancet Neurol. 2006 Jan;5(1):75-86.

Appendice

Il "VADO" Study group comprende:

- Coordinatori scientifici:

Giovanni Abbruzzese, Angelo Antonini, Paolo Barone, Ubaldo Bonuccelli.

Hanno contribuito i seguenti centri:

Bergamo – AO Ospedali Riuniti

Bologna – AUSL Ospedale "Bellaria" Bologna

Catania – CNR Ist Scienze Neurologiche e Università di Catania

Cosenza – Osp. S. Annunziata

Ferrara – AO S. Anna

Firenze – Università degli Studi

Genova – Università di Genova

Grosseto – ASL 9 – Ospedale Misericordia

Messina – Policlinico Universitario

Mestre – ASL 12 Ospedale Umberto I

Milano – Policlinico – Centro Parkinson ICP

Milano – AO San Paolo

Napoli – CNR Ist. Biostrutture e Bioimmagini e Università Federico II

Pisa – AO Pisana Università di Pisa e CNR

Roma – Università Tor Vergata

Roma – AO Umberto I

Roma - San Raffaele "La Pisana"

Torino – AO S. Giovanni Battista

Trieste – AO Ospedali Riuniti

Verona – AO Istituti Ospitalieri

Viareggio – Centro Parkinson ASL 12 Versilia

LE FLUTTUAZIONI DEI SINTOMI MOTORI E DEI SINTOMI NON-MOTORI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Paolo Barone, Marianna Amboni

Centro Parkinson, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Federico II, Napoli

Con la progressione della malattia di Parkinson (MP) e la richiesta di più alte dosi di levodopa, la maggioranza dei pazienti comincia a sperimentare fluttuazioni sia nell'ambito dei sintomi motori (fluttuazioni motorie) che nell'ambito dei sintomi non motori (fluttuazioni non-motorie).

La presenza di fluttuazioni motorie e non-motorie è così frequente nei pazienti affetti da MP che la loro assenza potrebbe suggerire una diagnosi alternativa alla MP idiopatica (Quinn, 1998).

Per definizione le fluttuazioni motorie sono rappresentate dall'alternanza, nel corso della giornata, del miglioramento dei sintomi motori correlato al trattamento (fase "on"), e della ricomparsa della sintomatologia con la fine dell'effetto della terapia (fase "off").

Le fluttuazioni motorie comprendono:

- 1)wearing-off prevedibili,
- 2) off improvvisi,
- 3) risposta assente, ritardata o parziale ad una dose,
- 4) peggioramento di inizio dose, rimbalzo di fine dose,
- 5) freezing (blocchi motori) in on ed in off,
- 6) problemi tachicinetici,
- 7) discinesie,
- 8) fluttuazioni on-off,
- 9) fluttuazioni motorie spontanee.

I wearing-off sono rappresentati dalla ricomparsa dei sintomi parkinsoniani a seguito del prevedibile accorciamento della durata della risposta alle singole dosi di levodopa; generalmente i wearing-off compaiono quando la durata della risposta alla levodopa risulta inferiore alle quattro ore (Muentner and Tyce, 1971, Shoulson et al, 1975, Fahn, 1982). Gli off improvvisi sono dei wearing-off rapidi, casuali e non correlati ai tempi di assunzione della levodopa.

La risposta assente ("dose-failure") o ritardata ("delayed on") a singole dosi di levodopa compare sovente in fase avanzata di malattia (Melamed e Bitton, 1984); sono stati descritti anche peggioramenti di inizio dose (Morello e Lees, 1992) e rimbalzi di fine dose ovvero "super off" di fine dose (Nutt et al, 1988).

I freezing sono blocchi motori improvvisi che possono occorrere all'inizio della deambulazione, durante i cambi di direzione della marcia, nell'attraversamento di strettoie o porte (Giladi et al, 1992, Fahn, 1995); i freezing compaiono frequentemente durante le fasi off rappresentando un correlato del blocco, tuttavia possono presentarsi anche in fase on.

I problemi tachicinetici sono costituiti dalla tachifemia e dalla festinatio; la tachifemia è rappresentata dall'aumento della velocità nella produzione delle parole associato ad una riduzione del volume con conseguente eloquio incomprensibile; la tachifemia compare generalmente in fase on; la festinatio, rappresentata da un progressivo aumento della velocità della marcia associata ad una riduzione dell'ampiezza del passo, è, insieme al freezing, frequente causa di cadute e disabilità (Giladi et al, 1997).

Le discinesie sono rappresentate da movimenti coreici, ballici, distonici e meno frequentemente mioclonici che possono comparire durante la fase di risposta alla levodopa; frequentemente le discinesie compaiono al picco della dose di levodopa ("discinesia di picco"), possono tuttavia perdurare anche durante tutta la fase on ("discinesia ad onda quadra") (Nutt, 1990); meno comunemente si osservano le cosiddette "discinesie difasiche" ovvero "di inizio dose" e "di fine dose".

Le fluttuazioni on-off sono tipiche della fase molto avanzata di malattia e sono caratterizzate da una rapida ed imprevedibile alternanza di fasi on con discinesia e di fasi off ("Yo-yoing effect") (Fahn, 1974, 1982, Marsden e Parkes, 1976).

Le fluttuazioni motorie spontanee sono rappresentate dalla variazione circadiana dei sintomi parkinsoniani non correlata al trattamento con levodopa; generalmente si osserva un miglioramento nelle ore antimeridiane con progressivo peggioramento delle performance nel corso della giornata (Struck et al, 1990, Nutt e Holford, 1996). Drammatiche variazioni diurne dei sintomi sono state osservate nei pazienti affetti da MP ad esordio precoce con mutazione del gene parkin (Khan et al, 2003).

Da un punto di vista epidemiologico, l'incidenza delle fluttuazioni motorie nella MP è stata fortemente correlata sia alla durata della malattia sia alla durata del trattamento con levodopa; dalla review della letteratura (dal 1966 al 2000), la frequenza di wearing-off/ fluttuazioni motorie on-off risultata del 40% e la frequenza delle discinesie risultata del 50% , dopo 4-6 anni di trattamento (Ahlskog e Muentner, 2001).

Oltre alle tipiche fluttuazioni motorie, i pazienti parkinsoniani possono sperimentare anche fluttuazioni dei sintomi non motori, che in alcuni casi possono essere altrettanto o maggiormente disabilitanti delle motorie (Lang e Lozano, 1998).

Le fluttuazioni non motorie possono essere suddivise, per caratteristiche sintomatologiche, in tre gruppi:

- 1) fluttuazioni dei sintomi neuropsichiatrici,
- 2) dei sintomi autonomici,
- e 3) della sensibilità/dolore.

Inoltre, per caratteristiche di comparsa, alcuni dei sintomi non motori possono fluttuare con le stesse modalità temporali (ed essere associate a) fluttuazioni motorie tipo wearing-off e migliorare a seguito di somministrazione di dopaminomimetici, oppure possono comparire in maniera indipendente e non rispondere alla stimolazione dopaminergica. L'epidemiologia delle fluttuazioni non-motorie, non è al momento chiarita a pieno.

Bisogna considerare, infatti, che solo recentemente i ricercatori hanno indirizzato i loro interessi sui sintomi non-motori della malattia di Parkinson e che non esistono scale clinicamente validate che possano fornire dati quantitativi dei fenomeni.

Studi basati su questionari hanno mostrato che i sintomi non-motori fluttuanti sono nella maggior parte dei casi nella sfera neuropsichiatrica fino al 75% dei casi (Quinn, 1998; Witjas et al, 2002) e che i Parkinsoniani generalmente riferiscono più di un sintomo fluttuante sebbene l'incidenza e la prevalenza non siano note (Shulman et al, 2001).

Tra le fluttuazioni neuropsichiche si annoverano soprattutto le fluttuazioni del tono dell'umore, generalmente con depressione, irritabilità o ansia che compaiono durante le fasi off (Riley and Lang, 1993; Menza et al, 1993; Witjas et al, 2002).

Sono stati anche riportati franchi attacchi di panico.

L'apatia, intesa come ridotto interesse e ridotta motivazione è un elemento caratteristico della sindrome parkinsoniana, probabilmente secondario all'interessamento della corteccia cingolata; fluttuazioni dell'apatia sono state descritte durante i wearing-off (Witjas et al, 2002).

La fatica, intesa come la percezione di una mancanza di energia, è probabilmente indipendente dalla depressione ed è presente in circa il 50% dei pazienti con caratteristiche di fluttuazione giornaliera senza una chiara relazione con i periodi di wearing-off (Witjas et al, 2002).

Euforia, agitazione ed elevazione del tono dell'umore possono comparire durante le fasi on (Lees, 1989) ed in alcuni casi raggiungere i livelli di uno stato ipomaniacale.

Un caso particolare, in questo ambito, è rappresentato dalla "sindrome di disregolazione

dopaminergica", nella quale i pazienti abusano di farmaci dopaminomimetici e presentano anche ipersessualità, tendenza al gioco patologico compulsivo o allo shopping patologico (Giovannoni et al, 2000; Lawrence et al 2003).

Le allucinazioni nella m. di Parkinson sono associate alla durata di malattia ed al deterioramento cognitivo.

Possono fluttuare con caratteristiche circadiane, più frequenti nelle ore serali o notturne; non necessariamente sono legate alle fasi motorie on (Nissenbaum et al, 1987).

Le fluttuazioni della cognitiv  sono un elemento cardine per la diagnosi della demenza a corpi di Lewy (McKeith et al, 1996).

Nella m. di Parkinson   stata descritta una fluttuazione della cognitiv  anche in assenza di franca demenza e viene riportata come difficolt  a richiamare la memoria o in genere "lentezza del pensiero" (Girotti et al, 1986; Meco et al, 1991).

Generalmente le fluttuazioni della cognitiv  sono correlate alle fasi off (Mohr et al, 1989).

Le fluttuazioni dei sintomi autonomici includono: sudorazione, alterazione della termoregolazione, disturbi sfinterici, salivazione, ipotensione ortostatica ed altri pi  rari sintomi. La fluttuazione dei sintomi autonomici   generalmente collegata ai periodi off e vede l'aggregazione di pi  sintomi vegetativi (Raudino, 2001).

La sudorazione pu  essere improvvisa e presentarsi come crisi (Raudino, 2001) ed associata alle fasi off nel 64% dei casi o associata alle discinsie della fase on nel 16% dei casi (Witjas et al, 2002). In un altro studio, nel 39% dei casi le crisi di sudorazione non erano associabili ad un particolare stato motorio (Swinn et al, 2003).

I disturbi sfinterici, in particolare l'urgenza ad urinare e la costipazione sono tipicamente presenti durante le fasi off e sembrano rispondere alla stimolazione dopaminergica prodotta dalla somministrazione di apomorfina meglio di levodopa.

La disfagia (e il secondario eccesso di salivazione)   tipicamente collegata alle fasi off (Witjas et al, 2002).

Studi effettuati con bario, dimostrano che circa il 50% dei pazienti presenta un miglioramento della disfagia a seguito di somministrazione di levodopa o apomorfina (Bushmann et al, 1989).

L'ipotensione ortostatica   un fenomeno frequente nella m. di Parkinson, secondario al coinvolgimento del sistema simpatergico e indotto anche dal trattamento dopaminomimetico.

Apparentemente i Parkinsoniani con fluttuazioni motorie di tipo wearing-off hanno valori pressori sia in clino che ortostatismo pi  alti durante la fase off rispetto ai Parkinsoniani senza fluttuazioni motorie (Baratti e Calzetti, 1984).

Le fluttuazioni del dolore e generalmente dei sintomi sensitivi sono tra i pi  disabling e sono quasi esclusivamente collegati alle fasi off motorie.

Il dolore pu  essere presente ed avere un andamento fluttuante in circa il 30 % dei pazienti Parkinsoniani (Quinn et al, 1986; Witjas et al, 2002).

Il dolore   spesso associato a distonia soprattutto durante le prime ore della mattina, configurando una tipica fluttuazione motoria, la distonia di primo mattino (early morning dystonia).

Dolori possono comparire anche come manifestazione di fenomeni di end-of-dose o di off difasico (Melamed, 1979, Ilson et al, 1984).

Anche se sono spesso osservati episodi dolorosi durante le fasi on, questi fenomeni sono poco caratterizzati se non per la frequente associazione a discinesia di picco o, in alcuni pazienti, all'associazione di problemi osteo-articolari con la comparsa di discinesie (Goetz et al, 1986).

Oltre al dolore, parestesie, sensazioni di freddo e di "addormentamento" sono frequentemente riportate durante le fasi off e sembrano essere limitate agli arti (Snider et al, 1976; Koller, 1984)

BIBLIOGRAFIA

- Ahlskog JE, Muentner MD (2001).
Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature.
Mov Disord 16:448-58.
- Baratti M, Calzetti S (1984).
Fluctuation of arterial blood pressure during end-of-dose akinesia in Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 47:1241-3.
- Bushmann M, Dobmeyer SM, Leeker L, Perlmutter JS (1989).
Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease.
Neurology 39:1309-1312
- Fahn S (1974).
"On-off" phenomenon with levodopa therapy in parkinsonism:
Clinical and pharmacological correlations and the effects of intramuscular pyridoxine.
Neurology 24:431-444.
- Fahn S (1982).
Fluctuations of disability in Parkinson's disease: pathophysiological aspects.
In: CD Marsden, S Fahn (Eds.), Movement Disorders.
Butterworth Scientific, London, pp.123-145.
- Fahn S (1995).
The freezing phenomenon in parkinsonism.
Adv Neurol 67:53-63.
- Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V, Fahn S (1992).
Motor blocks in Parkinson's disease
Neurology 42:333-9
- Giladi N, Kao R, Fahn S (1997).
Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes.
Mov Disord 12:302-5.
- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. (2000).
Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 68:423-8.
- Girotti F, Carella F, Grassi MP, Soliveri P, Marano R, Caraceni T (1986).
Motor and cognitive performances of parkinsonian patients in the on and off phases of the disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 49:657-60.
- Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC (1986).
Pain in Parkinson's disease.
Mov Disord 1:45-9.

Ilson J, Fahn S, Cote L (1984).
Painful dystonic spasms in Parkinson's disease.
Adv Neurol 40:395-8.

Khan NL, Graham E, Critchley P, Schrag AE, Wood NW, Lees AJ, Bhatia KP, Quinn N (2003).
Parkin disease: a phenotypic study of a large case series.
Brain 126:1279-92.

Koller WC (1984).
Sensory symptoms in Parkinson's disease.
Neurology 34:957-9.

Lang AE, Lozano AM (1998).
Parkinson's disease. First of two parts.
N Engl J Med 39:1044-53

Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. (2003).
Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease:
reward systems gone awry?
Lancet Neurol 2:595-604.

Lees AJ (1989).
The on-off phenomenon.
J Neurol Neurosurg Psychiatry (Suppl):29-37.

Marsden CD, Parkes JD (1976).
"On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy.
Lancet 1:292-6.

Meco G, Bonifati V, Bedini L, Bellatreccia A, Vanacore N, Franzese A (1991).
Relations between on-off phenomena and cognitive functions in Parkinson disease.
Ital J Neurol Sci 12:57-62.

Melamed E (1979).
Early morning dystonia: A late side effect of long-term levodopa therapy
in Parkinson's disease.
Arch Neurol 36:308-310.

Melamed E, Bitton V (1984).
Delayed onset of responses to individual doses of L-dopa in parkinsonian fluctuators:
an additional side effect of long-term L-dopa therapy.
Neurology 34: (Suppl 2) 270

Menza MA, Sage J, Marshall E, Cody R, Duvoisin R (1990).
Mood changes and "on-off" phenomena in Parkinson's disease.
Mov Disord 5:148-51.

Merello M, Lees A J (1992).
Beginning-of-dose motor deterioration following the acute administration of levodopa
and apomorphine in Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 55:1024-6.

Mohr E, Fabbrini G, Williams J, Schlegel J, Cox C, Fedio P, Chase TN (1989).
Dopamine and memory function in Parkinson's disease.
Mov Disord 4:113-20.

Muenter MD, Tyce GM (1971).

L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response, and side effects.
Mayo Clin Proc 46:231-239.

Nissenbaum H, Quinn NP, Brown RG, Toone B, Gotham AM, Marsden CD (1987).
Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease.
Psychol Med 17:899-904.

Nutt JG (1990).

Levodopa-induced dyskinesia: review, observation and speculations.
Neurology 40:340-345.

Nutt JG, Holford NHG (1996).

The response to levodopa in Parkinson's disease:
imposing pharmacological law and order.
Ann Neurol 39:561-573.

Nutt JG, Gancher ST, Woodward WR (1988).

Does an inhibitory action of levodopa contribute to motor fluctuations?
Neurology 38:1553-7.

Quinn NP (1998).

Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease.
Neurology 51: (Suppl 2) 25-29.

Raudino F (2001).

Non motor off in Parkinson's disease.
Acta Neurol Scand 104:312-5.

Riley DE, Lang AE. (1993).

The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease.
Neurology 43:1459-64.

Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN (1975).

On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous
levodopa administration in parkinsonian patients.
Neurology 25:1144-1148.

Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ (2001).

Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease.
Mov Disord 16:507-10.

Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ (1976).

Primary sensory symptoms in parkinsonism.
Neurology 26:423-9.

Struck LK, Rodnitzky RL, Dobson JK (1990).

Circadian fluctuations of contrast sensitivity in Parkinson's disease.
Neurology 40:467-70.

Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N (2003).

Sweating dysfunction in Parkinson's disease.
Mov Disord 18:1459-63.

Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Cherif AA (2002).

Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling.
Neurology 59:408-13.

RUOLO PATOGENETICO DELLA NEUROINFIAMMAZIONE E NUOVE STRATEGIE NEUROPROTETTIVE

Fabio Blandini

IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia

Qualunque modificazione patologica a carico del tessuto cerebrale si associa ad una pronta risposta gliale, che coinvolge sia la microglia che l'astroglia (Aloisi, 1999).

Tale attivazione è stata ampiamente descritta in precedenza (Kreutzberg, 1996; Weiner and Selkoe, 2002), ma il reale impatto che essa esercita sulla patogenesi e/o l'eventuale progressione del danno tissutale rimane tutto da chiarire.

La principale funzione di immunosorveglianza, nel sistema nervoso centrale, è esercitata dalle cellule microgliali, assimilabili alle cellule macrofagiche circolanti, sia per la funzione che esse rivestono, sia per l'origine monocitaria, le quali reagiscono prontamente ad insulti neurotossici di diversa natura; gli astrociti vengono coinvolti anch'essi nella risposta immunitaria/infiammatoria - rispondendo allo stesso ventaglio di stimoli che attivano la microglia o a prodotti rilasciati dalla microglia attivata - anche se la loro principale funzione consiste nel mantenimento dell'omeostasi cellulare e nel supporto alla sopravvivenza della cellula neuronale, garantito principalmente attraverso il rilascio di fattori neurotrofici.

L'attivazione microgliale è generalmente considerata un fenomeno deleterio per la cellula, a causa del rilascio di molecole citotossiche che generalmente l'accompagna, quali radicali liberi, ossido nitrico, proteasi e numerose citochine pro-infiammatorie (Vila et al., 2001).

Questa risposta cellulare non ha, tuttavia, effetti necessariamente citotossici e anzi, entro certi limiti, potrebbe determinare effetti neuroprotettivi, ad esempio, attraverso il rilascio di citochine anti-infiammatorie quali le interleuchine 4 e 10 (Kerschensteiner et al., 2003; Schwartz and Moalem, 2001; Scharz and Kipnis, 2004).

Analogamente, gli astrociti potrebbero contribuire alla difesa dal danno infiammatorio, quantomeno in fase iniziale, attraverso la rimozione dei radicali liberi in eccesso che si formano in queste condizioni o attraverso la produzione di fattori neurotrofici, quali BDNF e GDNF.

Quindi, in presenza di un processo neurotossico in atto, l'insieme delle risposte gliali potrebbe esacerbare il danno o, al contrario, esercitare un effetto neuroprotettivo, a seconda dell'equilibrio che si viene a determinare tra le funzioni citoprotettive e gli effetti citotossici legati all'attivazione di questa popolazione cellulare, dipendenti, a loro volta, dall'entità e dalla durata dello stimolo lesivo (Hirsch et al., 2003; Scharz and Kipnis, 2004).

Questi concetti generali si applicano senz'altro alla malattia di Parkinson (MP), in cui la degenerazione progressiva dei neuroni nigro-striatali si accompagna ad una risposta infiammatoria consistente.

Ciò è stato dimostrato ripetutamente nel paziente parkinsoniano, in cui sono stati riscontrati aumenti significativi dei livelli di TNF alfa, di interleuchine 1beta, 2, 4, 6, di TGF alfa, beta1 e beta2, sia nel parenchima cerebrale che nel liquido cerebrospinale (Boka et al., 1994; Damier et al., 1993; Hunot et al., 1997; Mogi et al., 1994; Nagatsu et al., 2000).

Più di recente, il gruppo di Brooks ha utilizzato la tomografia ad emissione di positroni (PET) con un tracciante, [¹¹C](R)-PK11195, in grado di legarsi al recettore periferico per le benzodiazepine, che viene tipicamente espresso dalle cellule microgliali attivate. L'impiego di questa tecnica di neuroimaging ha permesso di evidenziare, in vivo nel paziente parkinsoniano, un elevato grado di attivazione microgliale in alcune aree

cerebrali, quali il ponte, i nuclei della base e la corteccia frontale e temporale (Gerhard et al., 2006).

Ad ulteriore sostegno del ruolo dell'infiammazione nella m. di Parkinson, osservazioni epidemiologiche evidenziano come l'uso abituale di farmaci anti-infiammatori si correli in modo inverso al rischio di contrarre la malattia di Parkinson (Chen et al., Arch Neurol 2003).

Analogamente, il danno nigro-striatale causato dalle principali neurotossine impiegate nei modelli sperimentali di MP, quali MPTP, rotenone o 6-idrossidopamina, si associa regolarmente ad un'intensa attivazione gliale, accompagnata da infiltrazione linfocitaria e rilascio di numerose citochine pro-infiammatorie (Czlonkowska et al., 1996; Cicchetti et al., 2002; Sherer et al., 2003; Hald and Lotharius, 2005).

E' quindi probabile che la risposta immunitaria/infiammatoria giochi un ruolo di primo piano nella cascata di eventi che conduce alla degenerazione neuronale nigro-striatale, tipica della MP; intervenire su tale risposta, non necessariamente in modo soppressivo, ma, piuttosto, con interventi modulatori, potrebbe avere effetti neuroprotettivi (Hirsch et al., 2005).

Dati sperimentali recenti indicano, a questo proposito, che l'induzione di una risposta auto-immunitaria calibrata può avere effetti neuroprotettivi sui neuroni del tratto nigro-striatale, in ratti parkinsonizzati mediante MPTP.

Tale risultato è stato ottenuto somministrando, per via sistemica, glicoproteina mielinica oligodendrocitaria (MOG) associata all'adiuvante completo di Freund (CFA), una procedura solitamente utilizzata nell'animale per indurre l'encefalite sperimentale auto-immune (impiegata nello studio della sclerosi multipla) (Kurkowska-Jastrebska et al., 2005).

E'interessante notare come, nel lavoro in questione, gli autori riportino come anche la semplice somministrazione di CFA - un'emulsione di acqua ed olio contenente micobatteri tubercolari inattivati - sembri in grado di proteggere dalla neurotossicità indotta dall'MPTP.

Dati preliminari del nostro laboratorio tendono a confermare quest'effetto: la degenerazione nigro-striatale causata dall'infusione della neurotossina 6-idrossidopamina nel corpo striato si riduce in modo significativo negli animali pre-trattati con CFA, somministrato per via sottocutanea.

La somministrazione di uno stimolo immunogeno nonspecifico, come quello rappresentato dall'infusione sottocutanea di un potente agente pro-infiammatorio quale il CFA, sembra quindi interferire con lo sviluppo della lesione neuronale tipica della m. di Parkinson.

I meccanismi alla base di un tale effetto potrebbero essere molteplici - dal rilascio locale (gliale) di fattori neurotrofici all'infiltrazione di cellule immunocompetenti secernenti citochine anti-infiammatorie - e sono attualmente in fase di studio.

In conclusione, la modulazione della risposta infiammatoria, che accompagna il danno neuronale nigro-striatale, potrebbe rappresentare, in prospettiva, una nuova modalità d'intervento nella m. di Parkinson, in grado, se opportunamente sviluppata, di aprire la strada a nuove strategie terapeutiche volte ad arrestare o rallentare la progressione del fenomeno neurodegenerativo.

BIBLIOGRAFIA

Aloisi, F., 1999.

The role of microglia and astrocytes in CNS immune surveillance and immunopathology. *Adv. Exp. Med. Biol.* 468, 123-133

Boka, G., Anglade, P., Wallach, D., Y, J.-A., Hirsch, E., 1994.

Immunocytochemical analysis of tumor necrosis factor and its receptors in Parkinson's disease.

Neurosci. Lett. 172, 151-154

Chen, H., Zhang, S.M., Hernan, M.A., Schwarzschild, M.A., Willett, W.C., Colditz, G.A., Speizer, F.E., Ascherio, A., 2003.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease.

Arch. Neurol. 60, 1059-1064

Cicchetti, F., Brownell, A., Williams, K., Chen, Y., Livni, E., Isacson, O., 2002.

Neuroinflammation of the nigrostriatal pathway during progressive 6-OHDA dopamine degeneration in rats monitored by immunohistochemistry and PET imaging.

Eur. J. Neurosci. 15, 991-998

Czlonkowska, A., Kohutnicka, M., Kurkowska-Jastrebska, I., Czlonkowski, A., 1996.

Microglial reaction in MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) induced Parkinson's disease mice model.

Neurodegeneration 5, 137-143

Damier, P., Hirsch, E., Zhang, P., Agid, Y., Javoid-Agid, F., 1993.

Glutathione peroxidase, glial cells, and Parkinson's disease.

Neuroscience 52, 1-6

Gerhard, A., Pavese, N., Hotton, G., Turkheimer, F., Es, M., Hammers, A., Eggert, K., Oertel, W., Banati, R.B., Brooks, D.J., 2006.

In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease.

Neurobiol Dis 21, 404-412

Hald, A., Lotharius, J., 2005.

Oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease: is there a causal link? *Exp.*

Neurol. 193, 279-290

Hirsch, E., Breidert, T., Rousset, E., Hunot, S., Hartmann, A., Michel, P., 2003.

The role of glial reaction and inflammation in Parkinson's disease.

Ann. NY. Acad. Sci. 991, 214-228

Hirsch, E., Hunot, S., Hartmann, A., 2005.

Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease.

Parkinsonism Rel. Dis. 11, S9-S15

Hunot, S., Brugg, B., Ricard, D., Michel, P., Muriel, M., Ruberg, M., Faucheux, B., Agid, Y., Hirsch, E., 1997.

Nuclear translocation of NF-kappaB is increased in dopaminergic neurons of patients with Parkinson's disease.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 7531-7536

Kerschensteiner, M., Stadelmann, C., Dechant, G., Wekerle, H., Hohfeld, R., 2003.
Neurotrophic cross-talk between the nervous and the immune systems:
implications for neurological diseases.
Ann. Neurol. 53, 292-304

Kreutzberg, G., 1996.
Microglia: a sensor for pathological events in the CNS.
Trends Neurosci. 19, 312-31

Kurkowska-Jastrebska, I., Balkowiec-Iskra, E., Joniec, I., Litwin, T., Czlonkowski, A.,
Czlonkowska, A., 2005.
Immunization with myelin oligodendrocyte glycoprotein and complete Freund
adjuvant partially protects dopaminergic neurons from 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-
tetrahydropyridine-induced damage in mouse model of Parkinson's disease.
Neuroscience 131, 247-254

Mogi, M., Harada, M., Kondo, T., Riederer, P., Inagaki, H., Minami, M., Nagatsu, T., 1994.
Interleukin-1 beta, interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth
factor alpha are elevated in the brain from parkinsonian patients.
Neurosci. Lett. 180, 147-150

Nagatsu, T., Mogi, M., Ichinose, H., Togari, A., 2000.
Cytokines in Parkinson's disease.
J. Neural. Transm. 58, 143-151

Schwartz, M., Moalem, G., 2001.
Beneficial immune activity after CNS injury: prospects for vaccination. J.
Neuroimmunol. 113, 185-192

Schwartz, M., and Kipnis, J., 2004.
A common vaccine for fighting neurodegenerative disorders: recharging immunity
for homeostasis.
Trends Pharmacol. Sci. 25, 410-412

Sherer, T., Bertabet, R., Kim, J., Greenamyre, J., 2003.
Selective microglial activation in the rat rotenone model of Parkinson's disease.
Neurosci. Lett. 341, 87-90

Vila, M., Jackson-Lewis, V., Guegan, C., Wu, D., Teisman, P., Choi, D., Tieu, K.,
Przedborski, S., 2001.
The role of glial cells in Parkinson's disease.
Curr. Opin. Neurol. 14, 483-489

Weiner, H., Selkoe, D., 2002.
Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases.
Nature 420, 879-884

LE FORME GENETICHE E IL LORO FENOTIPO CLINICO

Vincenzo Bonifati

Dept. Clinical Genetics, Erasmus MC Rotterdam, The Netherlands

Riassunto

In questa sede sono esaminate le caratteristiche delle più frequenti forme genetiche di malattia di Parkinson (PD), causate da mutazioni nel gene *LRRK2* ed in particolare da una mutazione comune nella popolazione Caucasica: Glicina2019ÆSerina (G2019S).

Il solo studio esistente al momento nella popolazione Italiana, in cui tutti i 51 esoni del gene *LRRK2* sono stati esaminati (Di Fonzo et al., *Eur. J. Hum. Genet* 2006) identifica mutazioni patogene di questo gene nel 10% di un campione di 60 casi di PD con familiarità compatibile con trasmissione autosomica dominante, ed identifica la presenza in Italia di almeno due mutazioni patogene, G2019S e R1441C.

La mutazione G2019S è di gran lunga più frequente, come attestato da un diverso studio condotto su una serie di più di mille pazienti Italiani con PD (Goldwurn et al, *Parkinsonism & Relat Disor d* 2006) in cui questa mutazione è stata riscontrata in circa il 2% dei casi totali, e nel 5% di quelli familiari.

La penetranza di questa mutazione è molto ridotta (stimata intorno al 30% in uno studio su pazienti Ebrei Ashkenazi), e questo ne spiega il riscontro anche in pazienti sporadici (circa 1% dei casi in Italia).

Dagli studi esistenti su questa ed altre mutazioni del gene *LRRK2* in diverse popolazioni, si può concludere che in generale, il fenotipo clinico associato è molto simile a quello della PD classica, compresa una età media di esordio intorno alla metà della sesta decade, ma con ampio range di variabilità (dalla quarta alla nona decade) ed una bassa incidenza di demenza.

Mutazioni nel gene *LRRK2* sono state identificate per la prima volta nel 2004 in famiglie con malattia di Parkinson (PD) autosomica dominante; poco dopo, la mutazione Glicina2019ÆSerina (G2019S) è stata identificata contemporaneamente nel nostro ed in altri laboratori come una causa comune della malattia, essendo riscontrabile non solo nel 5-6% dei casi di PD familiare ma anche nel 1-2% dei casi sporadici in diversi studi condotti in Europa e Stati Uniti.

LRRK2 (*Leucine-Rich Repeat Kinase 2*) è pertanto il primo gene frequentemente mutato nei casi di PD con trasmissione autosomica dominante ed esordio tardivo.

Inoltre, la scoperta della mutazione G2019S dimostra per la prima volta la esistenza di un determinante genetico frequentemente coinvolto nel PD sporadico.

Le evidenze in favore di un effetto causale, patogenico della G2019S sono ormai numerose. Questa mutazione si ritrova frequentemente e in modo consistente nei pazienti con PD ed è invece molto rara in soggetti di controlli sani, o affetti da altre patologie neurodegenerative. Inoltre, G2019S co-segrega con il PD in ampie famiglie.

L'amino-acido colpito dalla mutazione è estremamente conservato non solo nella evoluzione della proteina *LRRK2*, ma più in generale, è presente in tutte le proteine eucariotiche con attività chinasi, a testimonianza di un ruolo fondamentale per questa attività funzionale enzimatica.

I primi studi suggeriscono che la mutazione G2019S abbia l'effetto di aumentare l'attività chinasi della proteina *LRRK2*.

Una caratteristica molto importante della mutazione G2019S, e più in generale delle

mutazioni genetiche causa di malattia umana, è che la prevalenza è molto variabile a seconda della popolazione in esame.

La mutazione G2019S è molto rara in popolazioni Asiatiche, rara nel nord-Europa, mentre diviene frequente nelle popolazioni del Sud-Europa come Italia, Spagna e Portogallo, e estremamente comune nei nord-Africani e negli Ebrei Ashkenazi.

Analisi aploidiplomiche hanno inoltre dimostrato che in tutti i portatori noti ad oggi nelle popolazioni caucasiche, nord-africane e medio-orientali, la mutazione risiede sullo stesso allele ancestrale, suggerendo una origine comune da un progenitore vissuto molti secoli orsono.

Altra caratteristica molto importante della mutazione G2019S è la sua penetranza ridotta, stimata a valori di circa 30% negli studi più recenti.

I valori di penetranza riportati nei primi studi erano sovrastimati dalla pre-selezione di famiglie ad elevata penetranza.

Per un calcolo accurato della penetranza occorrono studi in casistiche non selezionate, o meglio ancora, in campioni provenienti da studi di popolazione.

La penetranza ridotta spiega il riscontro della mutazione G2019S in diversi casi di PD sporadici e raramente in soggetti di controllo, soprattutto se giovani e/o provenienti da aree con elevata prevalenza della stessa mutazione.

Una penetranza così ridotta è una chiara evidenza della presenza di altri determinanti, genetici o non-genetici, che concorrono nella eziopatogenesi della malattia nei soggetti portatori di questa mutazione.

Sulla base di queste scoperte, ci si può aspettare un aumento della richiesta di tests genetici per i pazienti con Parkinson, soprattutto a scopo di diagnosi precoce e diagnosi differenziale, ma anche in qualche caso, a scopo predittivo (pre-sintomatico). La reale utilità del test genetico per i suddetti scopi rimane ancora molto dibattuta, e solleva inoltre importanti questioni di tipo etico.

La consulenza genetica dei pazienti con Parkinson e dei loro familiari è al momento molto impegnativa a causa della complessità delle possibili cause e dei meccanismi della malattia, e delle importanti limitazioni nelle nostre attuali conoscenze in materia. Inoltre, fino a quando indicazioni prognostiche, prassi terapeutiche o trattamenti specifici non saranno individuati per i pazienti portatori di specifiche mutazioni, il test genetico non potrà recare sostanziali conseguenze pratiche per i pazienti.

Invece, con la scoperta di G2019S diviene per la prima volta possibile la raccolta di un numero rilevante di pazienti PD e di familiari a rischio che sono portatori di uno stesso, ben definito fattore di rischio.

Questi soggetti saranno estremamente utili per ulteriori ricerche sulla fisiopatologia della malattia, e per la sperimentazione di nuovi farmaci a scopo neuroprotettivo in fase pre-sintomatica.

Le chinasi sono oggi targets alla portata della tecnologia farmaceutica e, se i risultati dei primi studi saranno confermati, l'inibizione della attività chinasi della proteina LRRK2 potrebbe diventare una nuova e fondamentale strategia terapeutica per il PD e per le malattie neurodegenerative correlate, come la demenza a corpi di Lewy.

La scoperta della mutazione G2019S ha infine un grande valore sul piano concettuale: aver fatto comprendere che la eziopatogenesi del PD familiare e sporadico sono in realtà molto più vicine di quanto si potesse pensare in precedenza.

Ringraziamenti

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

BIBLIOGRAFIA

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

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

Bonifati V, Oostra BA, Heutink P:
Unraveling the pathogenesis of Parkinson's disease--the contribution
of monogenic forms.
Cell Mol Life Sci 2004; 61: 1729-1750.

Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM:
Molecular pathophysiology of Parkinson's disease.
Annu Rev Neurosci 2005; 28: 57-87.

Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW et al:
Cloning of the Gene Containing Mutations that Cause PARK8-Linked Parkinson's
Disease.
Neuron 2004; 44: 595-600.

Zimprich A, Biskup S, Leitner P et al:
Mutations in LRRK2 Cause Autosomal-Dominant Parkinsonism
with Pleomorphic Pathology.
Neuron 2004; 44: 601-607.

Nichols WC, Pankratz N, Hernandez D et al:
Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease.
Lancet 2005; 365: 410-412.

Di Fonzo A, Rohe CF, Ferreira J et al:
A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant
Parkinson's disease.
Lancet 2005; 365: 412-415.

Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S et al:
A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease.
Lancet 2005; 365: 415-416.

Kachergus J, Mata IF, Hulihan M et al:
Identification of a Novel LRRK2 Mutation Linked to Autosomal Dominant Parkinsonism:
Evidence of a Common Founder across European Populations.
Am J Hum Genet 2005; 76: 672-680.

Di Fonzo A, Tassorelli C, De Mari M et al:
Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families
with Parkinson's disease.
Eur J Hum Genet. 2006; 14: 322-331.

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

Isaias IU, Benti R, Goldwurm S, et al.
Striatal dopamine transporter binding in Parkinson's disease associated
with the LRRK2 Gly2019Ser mutation.
Mov Disord 2006 May 2; [Epub ahead of print]

Goldwurm S, Zini M, Di Fonzo A, et al.
LRRK2 G2019S mutation and Parkinson's disease:
A clinical, neuropsychological
and neuropsychiatric study in a large Italian sample.
Parkinsonism Relat Disord 2006 Jun 2; [Epub ahead of print]

Lu CS, Simons EJ, Wu-Chou YH et al:
The LRRK2 I2012T, G2019S, and I2020T mutations are rare
in Taiwanese patients with sporadic Parkinson's disease.
Parkinsonism Relat Disord 2005; 11: 521-522.

Infante J, Rodriguez E, Combarros O et al:
LRRK2 G2019S is a common mutation in Spanish patients with late-onset
Parkinson's disease.
Neurosci Lett 2005; 395: 224-226.

Bras JM, Guerreiro RJ, Ribeiro MH et al:
G2019S dardarin substitution is a common cause of Parkinson's disease
in a Portuguese cohort.
Mov Disord 2005; 20: 1653-1655.

Cossu G, van Doeselaar, M, Deriu M, et al.
LRRK2 mutations and Parkinson's disease in Sardinia –
A Mediterranean genetic isolate.
Parkinsonism Relat Disord 2006; in press.

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

Ozelli LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R et al:
LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews.
N Engl J Med. 2006; 354: 424-425.
West AB, Moore DJ, Biskup S et al:
Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich
repeat kinase 2 augment kinase activity.
Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 16842-16847.

Gloeckner CJ, Kinkl N, Schumacher A et al:
The Parkinson disease causing LRRK2 mutation I2020T
is associated with increased kinase activity.
Hum Mol Genet. 2006; 15: 223-232.

McInerney-Leo A, Hadley DW, Gwinn-Hardy K, Hardy J.
Genetic testing in Parkinson's disease.
Mov Disord 2005; 20: 1-10.

ASPETTI DI FARMACODINAMICA

Ubaldo Bonuccelli, Chiara Logi

Dipartimento di Neuroscienze - Università di Pisa

UO Neurologia- USL di Viareggio

Viene comunemente affermato che il gold standard della terapia sintomatica della Malattia di Parkinson (MP) è rappresentato dalla levodopa.

Questo farmaco fu introdotto nella comune pratica clinica circa 30 anni fa, dopo la dimostrazione che il deficit di dopamina nigrostriatale costituiva il fondamento neurochimico della MP: la levodopa corregge infatti tale deficit in quanto viene convertita in dopamina a livello striatale.

La levodopa, tutt'oggi il farmaco più efficace nel trattamento della MP, ha reso l'aspettativa di vita dei pazienti parkinsoniani simile a quella della popolazione generale. Tuttavia l'efficacia terapeutica presente all'inizio del trattamento rimane stabile per 2-3 anni circa e successivamente declina in maniera progressiva complicandosi con la sindrome da trattamento a lungo termine con levodopa.

Dopo 3 anni di terapia il 20-30% dei pazienti sviluppa discinesie e fluttuazioni della risposta motoria e tale percentuale sale al 50-80% dopo 5-10 anni in relazione alla durata di malattia, del trattamento e alla dose quotidiana di levodopa [1,2].

L'esatto destino della levodopa esogena, una volta fatto il suo ingresso nel Sistema Nervoso Centrale, rimane ancora da chiarire.

In teoria il farmaco dovrebbe entrare nelle terminazioni nigrostriatali residue, essere decarbossilato e trasformato in dopamina che, una volta accumulata nelle vescicole sinaptiche, dovrebbe essere rilasciata all'occorrenza.

In questo modo il rilascio di dopamina formata dalla levodopa esogena dovrebbe essere regolato in modo fisiologico come per la dopamina endogena.

L'efficacia della terapia con levodopa dovrebbe pertanto attenuarsi in relazione alla progressione della malattia e cioè alla progressiva perdita di terminazioni nigrostriatali. In realtà anche i pazienti con MP avanzata continuano a presentare un'evidente risposta alla levodopa.

Dai dati desunti da modelli animali di MP [3, 4] si può affermare che in condizioni di denervazione striatale parziale il turnover della levodopa endogena ed esogena operato dai neuroni dopaminergici residui è aumentato a scopo compensatorio: che la levodopa esogena è trasformata nello striato in dopamina non solo nelle terminazioni nigrostriatali ma anche in interneuroni striatali o in cellule gliali che possiedono l'enzima decarbossilasi degli aminoacidi aromatici; che la dopamina sintetizzata dalla levodopa esogena è accumulata preferenzialmente nel citoplasma delle terminazioni pre-sinaptiche nigrostriatali o dei neuroni striatali ed il suo rilascio nel vallo sinaptico non è fisiologico in quanto non è soggetto al controllo da parte dell'attività elettrica di scarica dei neuroni dopaminergici. Nel complesso, la somministrazione di levodopa, in condizioni di degenerazione di neuroni dopaminergici, non è in grado di ripristinare in modo fisiologico la produzione ed il rilascio di dopamina.

Ciò costituirebbe il presupposto fisiologico della comparsa delle fluttuazioni motorie.

Si riconoscono 2 principali tipi di risposta farmacologica alla levodopa [5].

La loro modificazione ed il loro combinarsi nel corso della progressione della malattia condizionano probabilmente l'andamento stabile o fluttuante del trattamento con levodopa.

Esse sono rappresentate dalla risposta di breve durata (short duration response) e dalla risposta di lunga durata (long duration response).

La risposta di breve durata è un miglioramento della sintomatologia che dura minuti od

ore dopo singola somministrazione di levodopa e che si manifesta in fase con le concentrazioni plasmatiche del farmaco.

La risposta di lunga durata è costituita da un miglioramento che si manifesta dopo giorni (o settimane) dall'inizio della terapia con levodopa e richiede un altrettanto lungo periodo di tempo (fino a 2-3 settimane) prima di esaurirsi se la terapia viene interrotta, ed è cronologicamente indipendente dai livelli plasmatici di levodopa.

La risposta di breve durata è ben evidente in pazienti con fluttuazioni motorie.

La sua durata tende progressivamente a ridursi con il progredire della malattia, ma può essere incrementata somministrando dosi più elevate di levodopa.

L'ampiezza della risposta, invece, tende ad aumentare nel corso della malattia, non per l'incremento del suo picco massimo (che è in genere simile nei pazienti stabili e fluttuanti), ma per il deteriorarsi della performance motoria di base.

L'ampiezza non si modifica con l'aumentare della dose di levodopa.

Altri parametri della risposta di breve durata che variano nel corso della malattia sono l'esordio e la fine dell'effetto della levodopa, più gradualmente nelle fasi iniziali del trattamento, più bruschi e talora immediati nei pazienti fluttuanti.

Dal punto di vista farmacodinamico la risposta di breve durata sarebbe dovuta alla sintesi di dopamina dalla levodopa esogena in interneuroni striatali ed alla sua "non fisiologica" liberazione nel vallo sinaptico in quanto tali cellule non possiedono i normali meccanismi di storage e release.

La risposta di lunga durata si riduce progressivamente di durata ed ampiezza con la progressione della malattia.

Sarebbe l'espressione di fisiologici processi di sintesi, storage e release di dopamina a livello delle terminazioni nigro-striatali integre.

E' stato di recente proposto che lo sviluppo di fluttuazioni motorie di tipo "wearing-off" sia legato prevalentemente al progressivo venir meno della risposta di lunga durata [6], piuttosto che alla riduzione di durata della risposta di breve durata, come più comunemente accettato.

Infatti nelle fasi iniziali della terapia con levodopa, cioè nel paziente stabile, la risposta di lunga durata maschera quella di breve durata.

Quando, con il progredire della malattia, la risposta di lunga durata si riduce, allora la risposta di breve durata ad ogni singola somministrazione di levodopa si fa evidente ed il paziente diventa fluttuante.

Questa fase si associa quasi sempre alla comparsa di movimenti involontari [7].

In un recente studio [8] è stata utilizzata la PET con ¹¹C raclopride per valutare come la progressione di malattia possa influenzare il livello di dopamina sinaptica striatale indotta dalla somministrazione di levodopa.

I risultati di tale studio hanno evidenziato che una stessa dose di levodopa induce, a distanza di 1 ora, una maggiore quantità di dopamina sinaptica nei pazienti con una fase di malattia più avanzata e ciò potrebbe essere la causa dell'insorgenza delle discinesie di picco nella MP.

Altra meno nota risposta farmacologica è la risposta negativa od inibitoria [9] che consiste nel peggioramento delle funzioni motorie al di sotto del valore basale, che dura in genere pochi minuti e che si osserva all'inizio o alla fine dell'effetto della levodopa.

Si ritiene che sia dovuta alla stimolazione dei recettori dopaminergici pre-sinaptici (inibitori) da parte di basse concentrazioni sinaptiche del farmaco.

In genere compare in pazienti avanzati con fluttuazioni motorie ma, talora, può presentarsi anche in pazienti stabili o de novo [10].

BIBLIOGRAFIA

1. Poewe W, Wenning G.
Levodopa in Parkinson's disease: mechanism of action and pathophysiology of late failure.
In: Jankovic J, Tolosa E (eds). Parkinson's disease and movement disorders. 3a ed.,
Baltimore: William and Wilkins 1998: 177-190.
2. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al.
Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression
of Parkinson disease? The result of the ELLDOPA study.
N Eng J Med 2004; 351: 2498-508.
3. Melamed E, Hefti F, Wurtman RJ.
Nonaminergic striatal neurons convert exogenous L-dopa to dopamine
in parkinsonism.
Ann Neurol 1980; 8: 559-563.
4. Opacka-Juffry J, Brooks DJ.
L-dihydroxyphenylalanine and its decarboxylase: new ideas on their neuroregulatory roles.
Mov Disord 1995; 10: 241-249.
5. Nutt JG, Holford NH.
The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order.
Ann Neurol 1996; 39: 561-573.
6. Zappia M, Oliveri RL, Montesanti R, Rizzo M, Bosco D, Plastino M, Crescibene L,
Bastone L, Aguglia U, Gambardella A, Quattrone A.
Loss of long-duration response to levodopa over time in PD: implications for wearing-off.
Neurology 1999; 52: 763-767.
7. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F.
Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease:
scientific rationale and clinical implications.
Lancet Neurol. 2006 Aug;5 (8):677-87.
8. De la Fuente-Fernandez R, Sossi V, Huang Z, Furtado S, Lu JQ, Calne DB,
Ruth TJ, Stoessl AJ.
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.
9. Nutt JG, Gancher ST, Woodward WR.
Does an inhibitory action of levodopa contribute to motor fluctuations?
Neurology 1988; 38: 1553-1557.
10. Pavese N, Del Dotto P, Brotini S, Bellini S, Gambaccini G, Bonuccelli U.
Transient inhibitory response to levodopa and apomorphine in Parkinson's disease.
Eur J Neurol 1998; 5 (Suppl. 3): 175.

MODELLO NEURONALE CONVERGENTE E DISTURBI COGNITIVI

Paolo Calabresi, Massimiliano Di Filippo

*Clinica Neurologica- Facoltà di Medicina e Chirurgia -Università degli Studi di Perugia e
IRCCS - Fondazione Santa Lucia Roma*

La malattia di Parkinson (MP) è stata classicamente considerata un disordine neurodegenerativo caratterizzato da sintomi prevalentemente motori.

Tuttavia, il classico quadro sintomatologico della MP caratterizzato da tremore, rigidità e bradi-acinesia si accompagna frequentemente ad un declino delle funzioni cognitive.

I deficit cognitivi che accompagnano la MP sono caratterizzati da una compromissione delle funzioni esecutive, dell'analisi visuospatiale e della memoria, con particolare interessamento della "working memory" della memoria episodica e del "procedural learning" (1).

Da un punto di vista neuropatologico tre ipotesi sono state postulate per spiegare le alterazioni cognitive dei soggetti parkinsoniani: (i) il coinvolgimento della via dopaminergica nigro-striatale, (ii) la presenza di corpi di Lewy a livello delle regioni limbiche e/o corticali e (iii) la possibile concomitante presenza di caratteristiche neuropatologiche della malattia di Alzheimer (2).

Non sono state attualmente chiarite le alterazioni neurotrasmettitoriali che sottendono i deficit cognitivi durante la MP.

Una possibilità è che lo stesso deficit dopaminergico che si rende responsabile della sintomatologia motoria causi anche i sintomi cognitivi della malattia.

Altri sistemi neurotrasmettitoriali sono alterati in corso di MP; tra questi, sistemi monoaminergici ascendenti come il sistema noradrenergico e serotoninergico a partenza rispettivamente dal locus coeruleus e dai nuclei del rafe risultano compromessi.

Particolarmente coinvolto nel processo neurodegenerativo della MP risulta essere il sistema di trasmissione colinergica con una netta alterazione dei markers colinergici corticali e perdita neuronale nel nucleo basale di Meynert (3).

In accordo con tali alterazioni neurotrasmettitoriali è stato in passato proposto un modello allo scopo di spiegare i vari aspetti del deterioramento cognitivo che si osserva nei malati affetti da MP.

Secondo tale modello i deficit nella trasmissione dopaminergica potrebbero sottendere lo sviluppo della sindrome disesecutiva, i deficit colinergici causerebbero i disturbi mnesici mentre i deficit noradrenergici e serotoninergici sarebbero responsabili, rispettivamente, dello sviluppo delle fluttuazioni attentive e dei disturbi dell'umore (2).

Il sistema neurotrasmettitoriale colinergico e dopaminergico interagiscono a diversi livelli nella trasmissione nervosa sia a livello corticale che sottocorticale.

In particolare, il sistema colinergico è particolarmente complesso e composto da una serie di sottosistemi connessi tra loro.

Le due principali vie colinergiche originano (i) dai neuroni colinergici del nucleo basale di Meynert e dal nucleo tegmentale peduncolo-pontino.

In particolare, i neuroni del nucleo di Meynert innervano la corteccia frontale, parietale ed occipitale ed il nucleo reticolare del talamo.

L'innervazione colinergica striatale è invece sostenuta da un network di interneuroni colinergici dotati di diffusi alberi dendritici ed in grado di modulare in maniera differenziale, l'attività dei neuroni di proiezione striato-nigrali e striato-pallidali.

E' stato dimostrato che i pazienti affetti da MP presentano degenerazione dei sistemi colinergici corticali e sottocorticali con marcata perdita neuronale sia a carico del nucleo basale di Meynert sia del nucleo tegmentale peduncolo-pontino che proietta

su diverse strutture sottocorticali.

A livello corticale ed in strutture sottocorticali tra cui lo striato, è possibile osservare una diffusa perdita di recettori nicotinici dell'acetilcolina ed il grado di perdita recettoriale correla con il gradoni deterioramento cognitivo (3).

Anche i recettori muscarinici dell'acetilcolina sono compromessi durante la MP.

Una ridotta espressione di recettori muscarinici è stata descritta nello striato mentre incrementati livelli di binding recettoriale sono stati osservati a livello corticale, probabile espressione di ipersensibilità recettoriale da denervazione.

In accordo con tali evidenze è stato dimostrato che la somministrazione di farmaci in grado di incrementare il tono sinaptico colinergico come gli inibitori dell'acetilcolinesterasi è in grado di migliorare significativamente le performances cognitive dei pazienti affetti da MP con demenza (4).

Inoltre i pazienti parkinsoniani presentano particolare suscettibilità agli effetti collaterali sulla sfera cognitiva dei farmaci anti-colinergici, spesso somministrati allo scopo di migliorare i sintomi motori della malattia (5).

Tale particolare vulnerabilità dei soggetti affetti da MP sembrerebbe dipendere dal sottostante difetto di neurotrasmissione colinergica.

E' noto che le principali vie di trasmissione dopaminergica, ovvero la via nigrostriatale, mesolimbica e mesocorticale forniscono diffuse proiezioni a strutture corticali e sottocorticali portando ad una convergenza a livello sinaptico del signalling dopaminergico e colinergico.

Attraverso tale interazione a livello sinaptico dopamina ed acetilcolina modulano l'espressione delle principali forme di plasticità sinaptica, ovvero long-term depression (LTD), long-term-potential (LTP) ed il depotenziamento.

Queste forme di modulazione a lungo termine dell'attività sinaptica sono note essere il substrato per l'immagazzinamento delle tracce mnesiche e inducono lo sviluppo di fisiologici circuiti neuronali (6-8).

L'interazione tra questi due neurotrasmettitori è essenziale per il potenziamento sinaptico sia a livello dello striato che dell'ippocampo ed influisce significativamente anche nel processo noto come "depotenziamento", che rappresenta il correlato neuronale dei fisiologici processi di "forgetting".

In considerazione del fatto che sia il sistema di neurotrasmissione dopaminergico che il sistema colinergico degenerano durante la MP e che la dopamina e l'acetilcolina sono essenziali allo scopo modulare i processi neuronali che conducono all'immagazzinamento di corrette tracce mnesiche è possibile postulare un modello "convergente" che spieghi lo sviluppo del quadro neuropsicologico della MP.

I deficit cognitivi osservati potrebbero infatti essere sottesi dall'alterazione dell'interazione chiave tra questi due neurotrasmettitori a livello della via cortico-striatale ed in altre aree cerebrali essenziali per le fisiologiche funzioni cognitive tra cui l'ippocampo.

A sua volta il deficit neurotrasmettitoriale dipenderebbe sia dalla selettiva degenerazione di sistemi neuronali, sia dalla perdita di altri sistemi monoaminergici dotati di effetti modulatori su questi due neurotrasmettitori.

In accordo con tale ipotesi un ripristino farmacologico del tono neurotrasmettitoriale alterato condurrebbe ad un ripristino della fisiologica interazione sinaptica tra dopamina ed acetilcolina ed ad un più marcato beneficio clinico nel paziente affetto da MP (9).

BIBLIOGRAFIA

1. Dubois B, Pilon B, Lhermitte F, Agid Y.
Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease.
Ann. Neurol 1990; 28: 117-121.
2. Emre M.
Dementia associated with Parkinson's disease.
Lancet Neurol. 2003; 2: 229-237.
3. Tiraboschi P.
Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies.
Neurology 2000; 54: 407-411.
4. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al.
Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease.
N Engl J Med 2004; 351: 2509-2518.
5. Dubois B, Danze F, Pillon B, Cusimano G, Lhermitte F, Agid Y.
Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease.
Ann Neurol 1987; 22: 26-30.
6. Calabresi P, Maj R, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G.
Long-term synaptic depression in the striatum: physiological
and pharmacological characterization.
J Neurosci 1992;12: 4224-4233.
7. Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Bernardi G.
Activation of M1-like muscarinic receptors is required for the induction
of corticostriatal LTP.
Neuropharmacology 1998; 38: 323-326.
8. Picconi B, Centonze D, Hakansson K, Bernardi G, Greengard P, Fisone G, et al.
Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia.
Nat Neurosci 2003; 6: 501-506.
9. Calabresi P, Picconi B, Parnetti L, Di Filippo M.
A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease:
the critical dopamine/ACh synaptic balance.
Lancet Neurol. 2006 In press

SUBSTRATI NEUROLOGICI E CELLULARI DELLE FLUTTUAZIONI MOTORIE E DELLE DISCINESIE IN CORSO DI TERAPIA CON LEVODOPA

Gaetano Di Chiara

Dipartimento di Tossicologia, Università di Cagliari

Il problema centrale della terapia a lungo termine della Malattia di Parkinson è l'insorgenza di fluttuazioni motorie e di discinesie in relazione al trattamento con levodopa. Questi due fenomeni sono il risultato dell'interazione tra la terapia ed il substrato neurale della malattia e pertanto sono da considerarsi, più che un effetto collaterale della levodopa, come l'espressione dell'evoluzione della malattia sotto l'influenza della cronica e discontinua stimolazione farmacologica della trasmissione dopaminergica.

Le fluttuazioni motorie e le discinesie sono fenomeni strettamente collegati in quanto condividono in parte alcuni meccanismi patofisiologici come la progressiva scomparsa delle terminazioni dopaminergiche presinaptiche e le modificazioni adattative postsinaptiche. Questa comunanza è confermata dalla prevalenza delle due condizioni e dai fattori di rischio. Così, secondo Sweet e Mc Dowell (1975), dopo 5 anni di terapia con levodopa, la prevalenza delle fluttuazioni motorie e della discinesia era rispettivamente del 47% e del 49%. Secondo Barbeau (1980), dopo 6 anni di terapia, tale prevalenza era identica, 55%. Sono fattori importanti nel determinare la prevalenza delle fluttuazioni motorie e delle discinesie la dose di levodopa somministrata, l'età di insorgenza e la gravità della malattia. Secondo Poewe et al (1986), a 6 anni dopo una terapia con dosi non superiori a 500 mg/die di levodopa l'incidenza delle fluttuazioni è del 52% e quella delle discinesie del 54% mentre in pazienti mantenuti con dosi massimalmente tollerate di levodopa tale percentuale sale all'80% nel caso delle fluttuazioni motorie e all'88% nel caso delle discinesie. Secondo Kostic et al (1991) l'incidenza di fluttuazioni motorie e di discinesie supera il 90% nel parkinson ad insorgenza giovanile (al disotto dei 40 anni) contro un'incidenza del 64% nel parkinson insorto dopo i 40 anni.

Secondo vari studi, l'incidenza di discinesia nel parkinson giovanile supera il 90% (Quinn et al, 1987; Schrag et al, 1998).

In contraspo con questi studi, l'incidenza di discinesie in un ampio studio prospettico che paragonava varie preparazioni di levodopa è stata del 20% (Block et al, 1997).

Questa bassa incidenza è stata attribuita al fatto che furono arruolati pazienti con parkinson di grado lieve (Nutt, 2001).

Ad un ruolo della gravità della malattia nel favorire l'insorgenza delle discinesie viene ricondotta l'osservazione che se pure l'insorgenza delle discinesie venga ritardata attraverso l'uso degli agonisti nei primi anni di terapia, la successiva introduzione della levodopa determina in questi pazienti una più rapida insorgenza delle stesse (Cedarbaum et al, 1991; Langston et al, 1984).

Effetti motori della levodopa e fluttuazioni motorie

La comprensione della patofisiologia delle fluttuazioni motorie e della discinesia non può prescindere dalla conoscenza degli effetti motori della levodopa.

Si possono distinguere tre tipi di effetti motori della levodopa: la risposta positiva di breve durata, che si esprime in ore e consiste in un miglioramento della sintomatologia parkinsoniana che segue grossolanamente l'andamento delle concentrazioni plasmatiche di ciascuna dose di levodopa e che pertanto ha una fase di incremento, un picco massimo ed una fase di ritorno alla situazione di partenza; la risposta positiva di

lunga durata, che ha bisogno di vari giorni di terapia per instaurarsi e per estinguersi; la risposta negativa o inibitoria, che consiste in un peggioramento dei sintomi motori che precede e talvolta segue la risposta di breve durata.

La risposta positiva di breve durata è il risultato della immediata disponibilità di dopamina che si riversa nel compartimento extracellulare del caudato-putamen in seguito alla decarbossilazione della levodopa.

La risposta positiva di lunga durata è il risultato della ricaptazione ad opera del trasportatore di membrana (DAT), immagazzinamento vescicolare ad opera del VMAT e liberazione impulso-dipendente della dopamina formata dalla levodopa nelle terminazioni dopaminergiche ancora disponibili.

La risposta negativa o inibitoria di breve durata è causata dalla inibizione della liberazione di dopamina endogena da parte della dopamina esogena neoformata dalla levodopa per stimolazione di recettori presinaptici autoinibitori di tipo D2 (autorecettori). Tale effetto presinaptico si osserva quando le concentrazioni di dopamina sono più basse di quelle necessarie per produrre effetti postsinaptici e quindi subito prima e subito dopo la risposta positiva di breve durata perchè gli autorecettori D2 sono in grado di produrre risposte per concentrazioni di dopamina più basse di quelle necessarie ad ottenere effetti postsinaptici.

La risposta motoria di lunga durata costituisce la condizione basale su cui si instaurano le risposte di breve durata sia positive che negative.

La progressiva distruzione delle terminazioni dopaminergiche che, fungendo da serbatoio della dopamina neoformata dalla levodopa, ne prolungano e regolano la disponibilità sui recettori postsinaptici, ha come risultato la progressiva riduzione della risposta positiva di lunga durata e della risposta negativa di breve durata, dato che ambedue tali risposte dipendono dalla presenza ed attività delle terminazioni dopaminergiche residue. In senso stretto le prime fluttuazioni motorie che si osservano lungo il decorso della malattia di Parkinson sono costituite dall'alternarsi delle risposte di breve durata che seguono ciascuna dose di levodopa.

Tali fluttuazioni si dispiegano su una base di migliorata funzione motoria costituita dalla risposta positiva di lunga durata e perciò non vengono di regola apprezzate dal paziente.

Per questo motivo, le fluttuazioni motorie che arrecano disturbo al paziente (wearing off; on-off) sono tali in quanto insorgono su una base motoria fortemente incapacitante a causa della riduzione o mancanza, negli stadi avanzati della malattia, dell'effetto positivo di lunga durata della levodopa.

Le fluttuazioni motorie cominciano ad essere percepite dal paziente quando la fine della risposta positiva di breve durata a ciascuna dose di levodopa corrisponde all'insorgenza di bradicinesia (wearing off).

Con l'evolversi della malattia e della degenerazione dei neuroni dopaminergici ed il progressivo estinguersi della risposta positiva di lunga durata, anche l'insorgere della risposta positiva di breve durata diventa prominente mentre d'altra parte si accentua la prominenza della fine della risposta di breve durata.

Il risultato di ciò è il fenomeno on-off caratterizzato da un rapido e profondo cambiamento della condizione motoria del paziente in corrispondenza dell'insorgenza (on) ed della fine (off) della risposta motoria a ciascuna dose di levodopa.

Tale fenomeno è comunemente ricondotto ad una ridotta durata della risposta positiva di breve durata.

Tuttavia è forse più significativo per la fisiopatologia di queste fluttuazioni motorie l'aumento dell'entità della risposta motoria.

L'aumentata prominenza della risposta di breve durata potrebbe essere il risultato di due fenomeni:

- 1) aumento dell'efficacia della dopamina esogena, neoformata dalla levodopa, sui recettori postsinaptici,
- 2) riduzione della risposta di lunga durata.

Ad ambedue questi fenomeni contribuisce la scomparsa dei terminali dopaminergici. Infatti, la presenza di terminali dopaminergici capaci di captare la dopamina extracellulare attraverso la DAT se da una parte permette il mantenimento di una certa

quota di trasmissione dopaminergica impulso-dipendente, riduce le concentrazioni di dopamina disponibile per l'interazione con i recettori postsinaptici.

Pertanto, con la scomparsa dei terminali dopaminergici si perde non solo la proprietà tampone del trasportatore della dopamina (DAT) sulle fluttuazioni dei livelli extracellulari di dopamina prodotta dalla levodopa, da cui dipende la risposta motoria di breve durata, che viene così potenziata, ma anche il meccanismo fisiologico di liberazione della dopamina capace di mantenere la trasmissione dopaminergica ad un livello tonico adeguato alle esigenze di una normale funzione motoria; da questo meccanismo dipende la risposta motoria di lunga durata, che viene così abolita.

La perdita di una quota rilevante di terminazioni dopaminergiche espone direttamente i recettori dopaminergici denervati all'impatto discontinuo delle elevate concentrazioni di dopamina neoformata dalla levodopa.

Tale condizione costituisce la base per l'induzione di processi adattativi che finiscono per modificare l'equilibrio funzionale tra i due sistemi efferenti dello striato, la via diretta e quella indiretta, alterando l'effetto della levodopa e degli agonisti dopaminergici. Tali processi sono alla base del meccanismo delle discinesie.

Le discinesie

Le discinesie consistono in movimento involontari abnormi (AIM) a carico degli arti, di tipo coreo- atetosico e stereotipie e in distonie.

Si manifestano prevalentemente in coincidenza del picco plasmatico di ciascuna dose di levodopa (peak-dose dyskinesia) ma possono assumere un andamento bifasico presentandosi all'inizio ed alla fine dell'effetto terapeutico (on) di ciascuna dose (dysphasic dyskinesia).

La discinesia può anche presentarsi al mattino o comunque al di fuori dell'effetto terapeutico (fase off) prevalentemente in forma di distonia crampiforme dolorosa alle estremità inferiori (off dystonia).

Le discinesie insorgono su un substrato condiviso con le fluttuazioni motorie: la perdita di una quota consistente dell'innervazione dopaminergica delle aree motorie dello striato e della funzione di tampone esercitata dalle terminazioni dopaminergiche sulle fluttuazioni della dopamina neoformata dalla levodopa.

Nonostante ciò, è opinione diffusa che le alterazioni presinaptiche in corso di malattia di parkinson svolgano una funzione permissiva sull'instaurarsi delle discinesie ma che il substrato primario di queste sia da ricercarsi in modificazioni adattative post-sinaptiche e trans-sinaptiche lungo la sequenza di neuroni che elaborano e trasferiscono l'informazione neurale dallo striato ai nuclei talamici ed alle aree motorie corticali e sottocorticali (collicolo superiore e formazione reticolare mesencefalica).

Patofisiologia delle discinesie

La condizione motoria del parkinson e le discinesie (almeno quelle che insorgono in fase on) possono considerarsi come due condizioni funzionali estreme di squilibrio nell'attività funzionale dei due principali componenti neurali dei gangli della base: la via diretta, che dallo striato proietta direttamente ai nuclei efferenti dei gangli della base, il globo pallido interno e la substantia nigra pars reticulata, attraverso neuroni inibitori GABA-ergici e la via indiretta che dal globo pallido esterno proietta attraverso neuroni GABA-ergici inibitori al globo pallido interno ed alla substantia nigra pars reticulata.

I neuroni del pallido interno e della pars reticulata sono a loro volta mantenuti in uno stato di attività da proiezioni eccitatorie provenienti dal nucleo subtalamico. Il risultato di questa organizzazione è che l'effetto della stimolazione della via diretta sui neuroni efferenti del pallido interno e della pars reticulata è esattamente opposto rispetto a quello della stimolazione della via indiretta.

Dato che i neuroni striatali di ambedue le vie ricevono dalla corteccia cerebrale proiezioni eccitatorie glutamatergiche, una stimolazione corticale contemporanea della via diretta ed indiretta non è in grado di modificare l'attività dei neuroni efferenti dei gangli

della base; pertanto, la funzione normale di questo sistema deriva da una stimolazione differenziata delle due vie, diretta e indiretta, attraverso distinte proiezioni cortico-striatali. D'altra parte, dato il significato funzionale reciproco dell'attività delle due vie, è possibile immaginare che i due estremi motori dei disturbi dei gangli della base e cioè i sintomi parkinsoniani e le discinesie possano derivare da una dissociazione dell'attività funzionale delle due vie.

Dato questo arrangiamento anatomico-funzionale, la stessa alterazione può essere alla base sia della discinesia che dei sintomi del Parkinson a seconda che tale alterazione sia confinata alla via diretta e rispettivamente a quella indiretta.

Questa è allo stato attuale, l'ipotesi di lavoro più parsimoniosa: i sintomi motori del parkinson sarebbero il risultato di una iperattività della via indiretta e di un' ipoattività della via diretta e della secondaria eccessiva inibizione esercitata dalle strutture efferenti dei gangli della base, il pallido interno e la pars reticolata, sui nuclei motori del talamo e sulle strutture motorie mesencefaliche; la discinesia, al contrario, sarebbe il risultato di una iperattività della via diretta e da un'ipoattività della via indiretta e della ridotta inibizione dei nuclei talamici e mesencefalici da parte delle strutture efferenti dei gangli della base.

Questa ipotesi colloca l'effetto terapeutico antiparkinsoniano tra questi due estremi e cioè, in un riequilibrio della attività funzionale delle due vie attraverso una riduzione dell'iperattività della via indiretta ed in un'aumento dell'attività della via diretta.

La diversa distribuzione e trasduzione dei due maggiori sottotipi dei recettori dopaminergici aiuta questo riequilibrio; infatti mentre i recettori D2 sono prevalenti sulla via indiretta e la loro stimolazione inibisce la trasmissione eccitatoria cortico-striatale, i recettori D1 sono prevalenti su quella diretta e la loro stimolazione facilita la trasmissione eccitatoria cortico-striatale.

In tal modo la stimolazione combinata D1 e D2 da parte della dopamina neoformata dalla levodopa ha come risultato, almeno nel parkinson in fase iniziale, di grado lieve-moderato e dell'età matura, quello di moderare la responsività della via diretta ed aumentare quella della via indiretta riportando l'assetto funzionale delle due vie ad una situazione pressochè fisiologica.

Questa ipotesi spiega anche come la terapia con agonisti D2, che moderano l'attività della via indiretta, siano attivi solo nelle fasi iniziali della terapia ed in pazienti con parkinson di grado lieve-moderato ma siano insufficienti a riequilibrare il sistema nei pazienti gravi ed in fase avanzata, nei quali la necessità di facilitare la responsività della via diretta attraverso una stimolazione D1 richiede l'introduzione della levodopa.

La stimolazione D1 porta tuttavia con sé l'induzione di quei processi adattativi che hanno come risultato l'istaurarsi della discinesia.

Modelli animali di discinesia

La conoscenza dei meccanismi cellulari delle discinesie è largamente basata su studi effettuati su modelli animali, come la scimmia portatrice di una lesione bilaterale dei neuroni dopaminergici con MPTP ed il ratto leso unilateralmente con 6-idrossidopamina (6OHDA).

Mentre la fenomenologia dei disturbi motori del primate mostra strette somiglianze con quella dell'uomo e può quindi essere validata sulla base di un semplice principio di face validity, quella del ratto è notevolmente diversa e pertanto la sua validazione è essenzialmente basata su un principio di construct validity o di omologia.

Per esempio, nel ratto leso unilateralmente con 6OHDA è comunemente considerato come sintomo di discinesie lo sviluppo di una sensitizzazione al turning controlaterale alla lesione dopo esposizione (priming) ad agonisti D1/D2 dei recettori dopaminergici, come la levodopa o l'apomorfina (Di Chiara et al.).

Tuttavia, anche nel ratto emparkinsoniano è possibile evidenziare discinesie agli arti, movimenti oro-facciali e distonie del tronco controlaterali alla lesione che somigliano alle discinesie umane (Cenci et al).

In appropriate condizioni sperimentali è possibile dimostrare che un certo tipo di turning controlaterale, caratterizzato da una stretta torsione del tronco verso il lato controlate-

rale alla lesione e dalla utilizzazione della zampa posteriore controlaterale come perno per la rotazione, si associa consistentemente a discinesie (Carta et al).

Questo tipo di turning viene indotto dal priming con farmaci attivi sia sui recettori D1 che D2, come la levodopa e l'apomorfina, che sono in grado di indurre discinesie nell'uomo; al contrario, gli agonisti D2 che non provocano discinesie se non in una piccola percentuale di pazienti e dopo trattamento prolungato, inducono nel ratto emoparkinsoniano un turning controlaterale largo e sulle quattro zampe ma non producono discinesie.

Queste osservazioni autorizzano a considerare il turning controlaterale associato a torsione del tronco imperniato sull'arto posteriore controlaterale come un modello di discinesia.

Tale assunto è rafforzato dalla considerazione che la torsione controlaterale del tronco, che è alla base di quel tipo di turning, è anche uno dei sintomi cardinali delle discinesie del ratto.

Nonostante l'esistenza di queste omologie esiste tra il modello animale e la malattia umana una differenza sostanziale e cioè il fatto che nel modello animale la lesione dopaminergica è acuta e totale o subtotale e la conseguente denervazione si sviluppa rapidamente nel giro di ore mentre nell'uomo è lenta e parziale, sviluppandosi nel corso di anni durante i quali la progressiva perdita dei neuroni dopaminergici si associa al trattamento con farmaci dopaminomimetici e con levodopa.

Perciò nel modello animale la somministrazione dei farmaci avviene in coincidenza con un grado di denervazione che nell'uomo si raggiunge solo dopo una lunga storia di esposizione agli agonisti e alla levodopa.

Ciò spiega l'osservazione che nei modelli animali è possibile evocare discinesie anche alla prima esposizione ad un agonista D1/D2 come la levodopa o l'apomorfina mentre nell'uomo questa evenienza è assolutamente eccezionale.

Queste differenze possono facilmente spiegarsi se si ipotizza che la semplice denervazione dalle terminazioni dopaminergiche, se sufficientemente estesa (>95%) e matura (15 gg), è condizione sufficiente allo sviluppo delle discinesie.

Queste osservazioni, se da una parte mostrano i limiti del modello animale, d'altra parte indicano che la ripetuta esposizione alla levodopa, che è correntemente considerata il maggior indiziato nel processo di induzione di quelle modificazioni adattative (sensitizzazione) che stanno alla base delle discinesie, non è una conditio sine qua non per lo sviluppo delle stesse.

Ciò può spiegare il fatto che l'incidenza di discinesie è maggiore quanto maggiore è l'età della malattia (parkinson giovanile) e quanto maggiore è la sua gravità, condizioni che si correlano ad un maggior grado di denervazione dei recettori dopaminergici.

Meccanismi cellulari della discinesia

La denervazione dello striato dalle proiezioni dopaminergiche ha come risultato un profondo rimaneggiamento adattativo che viene ulteriormente modificato dal trattamento con levodopa.

In generale si può affermare che la denervazione della via indiretta, attraverso la perdita dell'input D2 e dell'inibizione da questa esercitata sull'espressione di fattori di trascrizione dipendenti dalla sintesi di AMP-ciclico, attiva la trascrizione genica, mentre la denervazione della via diretta, attraverso la perdita dell'input D1 e della stimolazione da esso esercitata sulla sintesi di AMP-ciclico, deprime la trascrizione genica.

La ripetuta esposizione alla levodopa, viceversa, inibisce attraverso la stimolazione D2 la trascrizione della via indiretta mentre la attiva, attraverso la stimolazione D1, nella via diretta. Questo spiega perché l'esposizione alla levodopa stimola l'espressione di vari fattori di trascrizione come CREB, zif, c-fos, fosB e di una serie di precursori peptidici come le pro-tachikinine e la pro-dinorfina espressi dai neuroni striatali della via diretta.

Negli ultimi anni la ricerca si è concentrata sullo studio queste modificazioni.

Questo interesse deriva dalla prospettiva che un'azione sui substrati neurochimici alla base delle modificazioni adattative indotte dalla levodopa possa costituire la base per una terapia delle discinesie (Brotchie).

MODELLI SPERIMENTALI DI FATTORI DI RISCHIO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Donato A. Di Monte

The Parkinson's Institute, Sunnyvale, California, USA

Lo studio della patogenesi del morbo di Parkinson può trarre vantaggio dallo scambio reciproco di informazioni tra ricerca clinica ed epidemiologica e ricerca sperimentale di laboratorio.

Un tale approccio interdisciplinare fa sì, per esempio, che dati epidemiologici vengano valutati a livello di ricerca di laboratorio attraverso lo sviluppo di modelli sperimentali e il loro uso in studi meccanicistici.

Viceversa, dati ottenuti in laboratorio possono portare alla formulazione di nuove ipotesi da esplorare in campo clinico ed epidemiologico.

Studi multidisciplinari sono particolarmente importanti per l'identificazione di fattori di rischio per il Parkinson ed è interessante notare che, nel corso degli ultimi anni, ricerche cliniche e di laboratorio hanno prodotto risultati relativamente convergenti.

In base a questi risultati, condizioni predisponenti e protettive quali quelle descritte qui di seguito meritano particolare attenzione nel contesto di una più approfondita conoscenza della patogenesi della malattia.

Invecchiamento

L'invecchiamento è inequivocabilmente un fattore di rischio per il morbo di Parkinson la cui incidenza è bassa in individui al di sotto dei 50 anni e aumenta in maniera progressiva nelle ultime decadi di vita.

I risultati di un vasto studio epidemiologico condotto nel nord della California indicano che l'incidenza del Parkinson varia dallo 0.5/100.000 al 39/100.000 al 119/100.000 in uomini di età compresa tra i 30-39, 60-69 e 80-89 anni (1).

È stato ipotizzato che il numero delle cellule dopaminergiche nella substantia nigra diminuisca con il progredire dell'età e che la malattia di Parkinson non sia altro che il risultato di un accelerato invecchiamento del sistema nigrostriatale.

Al fine di valutare questa ipotesi, abbiamo contato e paragonato il numero dei neuroni dopaminergici in primati non umani di età giovane, adulta e avanzata. In questo modello sperimentale, il progredire dell'età non è associato ad alcuna riduzione significativa di neuroni (2).

Piuttosto, una sorta di invecchiamento cellulare è testimoniato dalla perdita di immunoreattività alla tirosina idrossilasi e dall'accumulo di neuromelanina.

Le conseguenze di un tale cambiamento possono essere riconosciute a livello funzionale e patologico.

La diminuzione di tirosina idrossilasi è probabilmente alla base della deplezione di dopamina che abbiamo riscontrato nello striato degli animali più vecchi.

Per di più, l'accumulo di neuromelanina è un indice di aumentata vulnerabilità neuronale a insulti tossici.

Per esempio, la somministrazione di MPTP (un agente tossico in grado di danneggiare selettivamente le cellule dopaminergiche e di causare una sindrome parkinsoniana) uccide preferenzialmente neuroni che contengono neuromelanina e che, allo stesso tempo, manifestano una diminuita reattività alla tirosina idrossilasi (2).

Considerazioni importanti che derivano da questi studi riguardano, per esempio,

- (a) la possibilità di identificare farmaci che ripristinino la capacità funzionale di neuro- ni invecchiati o danneggiati da processi patologici,
- (b) l'importanza dell'invecchiamento come fattore predisponente al danno cellulare causato da tossine endogene o esogene, e
- (c) il ruolo della neuromelanina come indicatore e, forse, elemento contributivo al defi- cit neuronale legato all'invecchiamento.

Pesticidi

Anche se non completamente concordanti, i risultati di studi epidemiologici suggeris- cono che l'esposizione a pesticidi è un fattore di rischio per il Parkinson.

Un recente studio, in cui una popolazione comprendente più di 140.000 individui è stata esaminata prospetticamente per un periodo di circa 10 anni, ha riscontrato che l'incidenza del Parkinson era aumentata del 70% in soggetti esposti a pesticidi (3).

Dati sperimentali confermano la possibilità che tossine ambientali e, in particolare, pesticidi contribuiscano alla patogenesi di sindromi parkinsoniane.

La somministrazione di rotenone (insetticida) o paraquat (erbicida) a roditori di labora- torio riproduce modelli di patologia parkinsoniana caratterizzati, per esempio, dalla distruzione selettiva dei neuroni dopaminergici nigrostriatali e dall'accumulo di deposi- ti intraneuronali di alfa-sinucleina (una proteina implicata nella formazione dei corpi di Lewy) (4-6).

La disponibilità di tali modelli animali ha permesso di valutare sperimentalmente mec- canismi biologici di degenerazione neuronale rilevanti al fine della patogenesi del Parkinson.

Tra questi ricordiamo:

- (a) alterazioni mitocondriali e, in particolare, l'inibizione del complesso-I della catena respiratoria,
- (b) il ruolo della formazione di radicali liberi dell'ossigeno dovuta a disfunzioni mitocon- driali, attivazione microgliale (vedi sotto) o altri eventi tossici, e
- (c) la relazione tra danno tossico neuronale e alterazioni patologiche dell'alfa-sinuclei- na (vedi sotto).

Alfa-Sinucleina

Un ruolo importante dell'alfa-sinucleina nella patogenesi della malattia di Parkinson è suggerito dal fatto che alterazioni del gene dell'alfa-sinucleina (mutazioni o moltiplica- zioni) caratterizzano forme familiari di parkinsonismo e che, come proteina, l'alfa-sinu- cleina è uno dei componenti principali dei corpi di Lewy.

Studi genetici hanno anche indicato che polimorfismi nel promotore del gene dell'al- fa-sinucleina rappresentano un fattore di rischio per il Parkinson (7).

Un interessante meccanismo di cooperazione tra fattori genetici e ambientali nella patogenesi del Parkinson è suggerito dai risultati di esperimenti in animali di laboratorio.

La somministrazione di MPTP o paraquat induce una upregolazione dell'alfa-sinucleina nei neuroni dopaminergici danneggiati dall'azione di questi composti tossici (5,8).

Il motivo di una tale risposta neuronale rimane oscuro.

Tuttavia, è ipotizzabile che l'aumento dei livelli di alfa-sinucleina possa contribuire alla degenerazione neuronale causata da MPTP o paraquat.

È anche possibile che la patogenesi dei corpi di Lewy in pazienti parkinsoniani possa derivare almeno in parte da un'upregolazione e accumulo di alfa-sinucleina in neuro- ni soggetti a stress tossici.

Un esempio di dati clinici che stimolano studi sperimentali i quali, a loro volta, spianano la strada per ulteriori analisi epidemiologiche è dato dalla scoperta dell'alfa-sinucleina grazie a studi di genetica clinica che ha portato ad esplorare l'ipotesi di una possibile relazione tra alfa-sinucleina e danno tossico neuronale.

I risultati dei nostri studi con l'MPTP e il paraquat ha stimolato ulteriori ricerche attualmente in corso in cui polimorfismi nel promotore del gene dell'alfa-sinucleina vengono valutati come fattore di rischio per il Parkinson in popolazioni di individui che, per ragioni professionali, sono soggetti ad alti livelli di esposizione ad agenti tossici (per esempio, pesticidi).

Processi Infiammatori

Dati clinici e di laboratorio concordano nel suggerire che processi infiammatori possono contribuire alla patogenesi del morbo di Parkinson.

Studi epidemiologici come quello pubblicato da Chen et al. (9) rivelano che l'uso di farmaci antiinfiammatori non steroidei diminuisce il rischio per il Parkinson.

Nel nostro modello sperimentale di degenerazione dopaminergica causata dalla somministrazione di paraquat l'attivazione microgliale (la microglia è coinvolta in processi infiammatori del sistema nervoso centrale) sembra essere direttamente collegata al danno neuronale.

Infatti, agenti che inibiscono tale attivazione sono neuroprotettivi e, viceversa, agenti che la promuovono causano, in combinazione con il paraquat, un effetto tossico sinergico.

Dati sperimentali hanno anche portato all'identificazione di meccanismi molecolari coinvolti nel danno neuronale da attivazione microgliale.

In particolare, l'enzima NADPH-ossidasi (presente sulla membrana cellulare della microglia) riveste un ruolo potenzialmente tossico in quanto capace di produrre radicali liberi attraverso il trasferimento di elettroni all'ossigeno molecolare.

Nel caso del paraquat, l'NADPH-ossidasi potrebbe anche iniziare un ciclo di reazioni ossidoriduttive consistenti nel (a) l'iniziale riduzione del paraquat e (b) il successivo trasferimento di un elettrone dal paraquat all'ossigeno con (c) produzione di radicale superossido e rigenerazione del paraquat (10).

Queste reazioni possono ripetersi in maniera ciclica e perciò dar luogo alla formazione di notevoli quantità di radicali di ossigeno.

Il conseguente stress ossidativo potrebbe danneggiare i neuroni dopaminergici e contribuire alla loro degenerazione.

Ferro

Nonostante il morbo di Parkinson sia, come abbiamo già commentato, una malattia dell'invecchiamento, è ipotizzabile che eventi tossici verificatisi o iniziati in età giovanile predispongano allo sviluppo successivo di una più conclamata patologia.

In altri termini, è possibile che gli effetti patologici di fattori di rischio per il Parkinson si manifestino dopo molti anni di latenza.

Dati sperimentali ottenuti recentemente in topi trattati con ferro forniscono un chiaro esempio di effetti tossici a lunga latenza (11).

In questi animali, la somministrazione di ferro per una settimana durante la seconda settimana di vita produce danni tossici selettivi nei confronti del sistema dopaminergico nigrostriatale che si manifestano solo quando i topi raggiungono un'età avanzata.

In particolare, una riduzione della dopamina nello striato diventa evidente in animali di età superiore ai 16 mesi, mentre una diminuzione del numero di neuroni nella substantia nigra è solo osservabile in topi invecchiati 24 mesi.

L'importanza di questi dati è sottolineata dal fatto che:

- (a) diete fortificate in ferro sono attualmente somministrate a neonati durante il primo anno di vita (un periodo corrispondente alle prime 2-3 settimane di vita nei topi),
- (b) livelli elevati di ferro sono stati riscontrati nel sistema nigrostriatale di pazienti parkinsoniani (12), e

(c) il ferro partecipa a reazioni tossiche ossidoriduttive che producono radicali liberi dell'ossigeno e perciò possono causare uno stress ossidativo.

Nicotina

Uno dei risultati più riproducibili ottenuti da studi epidemiologici sul morbo di Parkinson è la correlazione inversa tra fumo e incidenza della malattia, cioè il fatto che il fumo diminuisce di circa il 50% il rischio per il Parkinson (13).

Questa riduzione di rischio non è dovuta ad aumentata mortalità nei fumatori che, impedendo loro di raggiungere un'età avanzata, potrebbe diminuire indirettamente l'incidenza di malattie dell'invecchiamento quali il Parkinson.

L'effetto del fumo sembra piuttosto correlato a fattori neuroprotettivi l'identificazione dei quali è resa difficile, tuttavia, dal fatto che il fumo contiene più di 4.000 sostanze chimiche.

Basandoci soprattutto sulle sue proprietà farmacologiche, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla nicotina e valutato sperimentalmente la possibilità che la somministrazione di nicotina possa proteggere dal danno neuronale causato dall'MPTP in primati non umani (14).

La nicotina è stata somministrata in questi studi nell'acqua da bere al fine di ottenere una esposizione intermittente come quella legata al fumo di sigarette.

Per di più le dosi di nicotina somministrate oralmente sono state scelte al fine di riprodurre i livelli plasmatici misurati in fumatori.

Il danno neuronale causato dall'MPTP nello striato di animali trattati con nicotina è risultato ridotto significativamente rispetto alla lesione causata dall'MPTP in assenza di nicotina.

Per esempio, misurazioni della dopamina hanno rivelato una deplezione dell'90% in animali esposti all'MPTP soltanto e del 60% in animali trattati con MPTP e nicotina.

In conclusione, i nostri dati sperimentali sostengono l'ipotesi che effetti neuroprotettivi della nicotina possano spiegare almeno in parte la diminuita incidenza del Parkinson in fumatori.

I risultati ottenuti nel modello animale di trattamento con nicotina ed MPTP potranno anche essere di guida per lo sviluppo di misure terapeutiche basate sulla somministrazione di nicotina o altri agenti farmacologici capaci di stimolare i recettori nicotinici.

BIBLIOGRAFIA

1. Van Den Eeden, S.K., Tanner, C.M., Bernstein, A.L., Fross, R.D., Leimpeter, A., Bloch, D.A., and Nelson, L.M. (2003)
Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am. J. Epidemiol.* 157:1015-1022.
2. McCormack, A.L., Di Monte, D.A., Delfani, K., Irwin, I., DeLanney, L.E., Langston, W.J., and Janson, A.M. (2004)
Aging of the nigrostriatal system in the squirrel monkey. *J. Comp. Neurol.* 471:387-395.
3. Ascherio, A., Chen, H., Weisskopf, M.G., O'reilly, E., McCullough, M.L., Calle, E.E., Schwarzschild, M.A., and Thun, M.J. (2006)
Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* In press.
4. Betarbet R., Sherer T.B., MacKenzie G., Garcia-Osuna M., Panov A.V. and Greenamyre J.T. (2000)
Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* 3:1301-1306.
5. Manning-Bog, A.B., McCormack, A.L., Li, J., Uversky, V.N., Fink, A.L., and Di Monte, D.A. (2002)
The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of a-synuclein in mice. *J. Biol. Chem.* 277:1641-1644.
6. McCormack, A.L., Atienza, J.G., Johnston, L.C., Andersen, J.K., Vu, S., and Di Monte, D.A. (2005)
Role of oxidative stress in paraquat-induced dopaminergic cell degeneration. *J. Neurochem.* 93:1030-1037.
7. Farrer, M., Maraganore, D.M., Lockhart, P., Singleton, A., Lesnick, T.G., de Andrade, M., West, A., de Silva, R., Hardy, J., and Hernandez, D. (2001)
a-Synuclein gene haplotypes are associated with Parkinson's disease. *Hum. Mol. Genet.* 10:1847-1851.
8. Purisai, M.G., McCormack, A.L., Langston, W.J., Johnston, L.C., and Di Monte, D.A. (2005)
a-Synuclein expression in the substantia nigra of MPTP-lesioned non-human primates. *Neurobiol. Dis.* 20:898-906.
9. Chen, H., Jacobs, E., Schwarzschild, M.A., McCullogh, M.L., Calle, E.E., Thun, M.J., and Acherio, A. (2005)
Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 58:963-967.
10. Bonneh-Barkay, D., Reaney, S.H., Langston, J.W., and Di Monte, D.A. (2005)
Redox cycling of the herbicide paraquat in microglial cultures. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 134:52-56.

11. Kaur, D., Peng, J., Chinta, S.J., Rajagopalan, S., Di Monte, D.A., Cherny, R.A., and Andersen, J.K. (2006)
Increased murine neonatal iron intake results in parkinson-like neurodegeneration with age.
Neurobiol. Aging. In press.
12. Berg, D., Gerlach, M., Youdim, M.B., Double, K.L., Zecca, L., Riederer, P., and Becker, G. (2001)
Brain iron pathways and their relevance to Parkinson's disease.
J. Neurochem. 79:225-236.
13. Quik, M. (2004)
Smoking, nicotine and Parkinson's disease.
Trends Neurosci. 27:561-568.
14. Quik, M., Parameswaran, N., McCallum, S.E., Bordia, T., Bao, S., Mc Cormack, A., Kim, A., Tyndale, R.F., Langston, J.W., and Di Monte, D.A. (2006)
Chronic oral nicotine treatment protects against striatal degeneration in MPTP-treated primates.
J. Neurochem. In press.

RISULTATI A LUNGO TERMINE DELLA DEEP BRAIN STIMULATION

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).

E' evidente come questa scelta chirurgica rappresenti la terapia elettiva per le forme di "Parkinson complicato", quando la selezione dei pazienti sia fatta in modo accurato ed il posizionamento intraoperatorio degli elettrodi preciso.

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

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

Confronti clinici recenti tra il follow-up motorio a distanza dei due target di scelta della DBS nella malattia di Parkinson (globo pallido interno, DBS-GPi o DBS-STN) sembra comunque evidenziare una superiorità del subtalamo (50-60%) rispetto al Globus Pallidum Internus (30-40%) in riferimento al miglioramento clinico per i disturbi motori.

Nel follow-up "a lungo termine" in realtà non esistono attualmente criteri formali e condivisi da tutti i centri DBS.

Generalmente vengono valutati frequentemente solo i sintomi motori, mentre a cadenza annuale (dopo il primo anno dall'intervento) dovrebbe essere ripetuta una valutazione estensiva (protocollo CAPSIT).

Recentemente son stati pubblicati dalla Movement Disorder Society i criteri pratici con cui dovrebbe essere eseguito il follow-up e gestite le problematiche associate (Deuschl e al., MovDis 2006).

Diversi studi hanno riportato i risultati della DBS-STN con casistiche numerosi fino a 5-7 anni. Schematicamente possiamo affermare che i miglioramenti percentuali tra i diversi studi sono i seguenti:

- 1) per lo score motorio (confrontando l'UPDRS-III post-operatorio con "stim-on/ter-off" rispetto a quello pre-operatorio con "ter-off"): miglioramento del 44-72% a 6 mesi, del 33-67% a 1 anno, del 27-63% a 2 anni, fino ad un 49% a 5 anni. Tra i vari sub-items il peggioramento più rilevante appare quello riguardante "acinesia/bradicinesia", "instabilità posturale", "deambulazione" e "fonazione".
- 2) Per la qualità di vita (confrontando l'ADL post-operatoria rispetto a quella pre-operatoria): miglioramento del 50-70% a 6 mesi, del 32-78% a 1 anno, del 27-55% a 2 anni, fino ad un 54% a 5 anni.
- 3) Per le discinesie (generalmente L-Dopa correlate): riduzione del 57-83% a 6 mesi, del 63-91% a 1 anno, del 46-90% a 2 anni, fino ad un 52% a 5 anni.
- 4) Per la riduzione farmaci dopaminergici: riduzione del 37-80% a 6 mesi, del 19-69% a 1 anno, del 32-81% a 2 anni, fino ad un 63% a 5 anni.

E' comunque chiaro che molteplici sono le variabili determinanti un miglior outcome clinico a distanza, anche se due sono gli aspetti più rilevanti, ovvero: la ottimale sele-

zione del paziente (criteri di inclusione CAPSIT rispettati, assenza di disabilità concomitanti, ecc.) ed il corretto posizionamento intraoperatorio degli elettrocateteri.

Nella revisione clinico-strumentale che i vari centri DBS fanno dei casi operati con scarsa risposta clinica, questi due fattori giustificano generalmente lo scadente outcome clinico in oltre il 90% dei casi esaminati.

Tuttavia è innegabile che alcune problematiche "a distanza" siano evidenti anche per i casi correttamente selezionati ed operati.

Tra queste possiamo elencare i seguenti aspetti: peggioramento dei sintomi motori assiali, problema del linguaggio (ipofonia), problemi cognitivi, problemi comportamentali, aumento di peso, problemi sociali e stile di vita.

Prima di analizzare nel dettaglio questi aspetti, 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? è 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 sufficiente (almeno per i sintomi motori) 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 e viceversa. 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:

a) Sintomi assiali:

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

E' 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.

Questo è osservabile frequentemente con DBS-GPi o DBS-VIM. In questi ultimi casi utilizzando contatti più rostrali si riescono ad evitare tali complicazioni.

Risultati interessanti, anche se preliminari, potrebbero derivare dai tentativi recenti che alcuni centri esperti in DBS hanno adottato, ovvero quello di utilizzare come target specifico per la sintomatologia extrapiramidale "assiale" il nucleo peduncolo-pontino.

Al riguardo non vi sono ancora risultati certi visto l'esiguo numero di soggetti trattati ed il breve follow-up.

b) linguaggio:

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

E' 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.

c) 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.

Nello studio prospettico DBS-STN a 5 anni di Krack e al. (2003) è stata riportata una incidenza del 6% similmente a quanto riportato in una popolazione di Parkinsoniani non operati.

L'ipotesi attuale è che l'incidenza sia pertanto simile a quella della malattia di Parkinson.

Si raccomanda comunque di valutare attentamente dal punto di vista neuropsicologico persone di età più avanzata o con storia di malattia maggiore di 10 anni per coglierne gli aspetti precoci, poichè anche la semplice tecnica di chirurgia stereotassica potrebbe essere considerata "a rischio".

d) 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).

Alcuni lavori (isolati e 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 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 la 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).

Nella DBS-GPi sembra esservi una minor incidenza di effetti psichiatrici nell'immediato post-operatorio in confronto al STN, anche se una minor fluenza verbale e deficit esecutivi sono possibili.

Recente attenzione è stata posta ad alcuni aspetti comportamentali psichiatrici, quali "gambling" e "ipersessualità", per i quali non vi sono ancora dati certi in Letteratura.

è consigliabile al riguardo un approfondito screening psichiatrico e neuropsicologico pre-chirurgico, oltre che nel follow-up successivo, per riconoscere e monitorizzare precocemente i sintomi non-motori della malattia.

e) 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.

f) 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 siano ormai certi e validati per il trattamento della Malattia di Parkinson complicata quando i "criteri di selezione" dei pazienti fossero rispettati e il posizionamento degli elettrodi intraoperatorio corretto.

Il miglioramento appare altamente significativo per la gran parte dei sintomi motori.

In fase di valutazione e osservazione sono invece alcuni aspetti cognitivi e comportamentali, che sembrano emergere progressivamente nel follow-up a distanza, ma che potrebbero essere anche pre-esistenti all'intervento oppure essere sovrapponibili a quelli di soggetti non operati che, in questo caso, sarebbero mascherati dalla gravità dei sintomi motori.

Al riguardo un team multidisciplinare formato da neurologo, neurochirurgo, neuropsicologo, psichiatra e psicologo appare fondamentale per riconoscere precocemente gli aspetti motori e non motori della malattia, al fine di 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 intermedius 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 Psychiat* 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. Jørgensen 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-Schmid 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.
19. Gross RE, Lozano AM. Advances in neurostimulation for movement disorders. *Neurol Res* 2000; 22:247-258.
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, Hetscher 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, Quatrate 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.

MODELLI SPERIMENTALI DI INCLUSIONI NEURONALI

Francesco Fornai

*Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa
e Laboratorio Neurobiologia dei Disturbi del Movimento I.R.C.C.S. Neuromed Pozzilli (IS)*

La Malattia di Parkinson (MdP) si caratterizza dal punto di vista clinico per essere una patologia ad esordio tardivo e ad andamento progressivo, con un'ampia varietà di sintomi motori.

Dal punto di vista neuroanatomico risulta caratterizzata dalla perdita selettiva dei neuroni dopaminergici della substantia nigra pars compacta (SNpc), dei neuroni noradrenergici del locus coeruleus e, come molte malattie neurodegenerative, dalla presenza di inclusioni neuronali che nella MdP sono chiamati corpi di Lewy.

Queste inclusioni contengono ubiquitina, α -sinucleina e specifici componenti del sistema ubiquitina-proteasoma come la parkina e l'ubiquitina-C-idrolasi-L1 (Uch-L1; Spillantini et al., 1997; Liu et al., 2002; Schlossmacher et al., 2002).

Per comprendere i meccanismi biologici che stanno alla base della MdP è necessario disporre di un modello sperimentale che permetta di riprodurre, le alterazioni biochimiche e morfologiche che caratterizzano questa malattia.

I modelli di MdP sono aumentati notevolmente negli ultimi anni.

I modelli in vitro consentono di focalizzare l'analisi sui fini meccanismi molecolari di volta in volta reclutati dai vari trattamenti nell'indurre le specifiche alterazioni subcellulari paragonabili a quelle osservate nella patologia umana.

D'altronde, i modelli animali offrono la possibilità di valutare l'efficacia dei vari trattamenti nell'indurre anche la sindrome comportamentale che rappresenta la fenomenologia propria della malattia.

L'identificazione di specifici geni responsabili della malattia nell'uomo ha dato nuovo impulso alla ricerca di base che ha indubbiamente tratto vantaggio da questi studi e, riproducendo artificialmente queste alterazioni genetiche ha consentito di indagare nuovi meccanismi molecolari che sono alla base del Parkinsonismo.

L'analisi delle tappe molecolari che portano allo sviluppo del parkinsonismo sperimentale ha permesso di conoscere specifiche vie biochimiche e singole molecole che svolgono un ruolo chiave nella genesi della MdP.

In effetti, indipendentemente dai meccanismi specifici con cui viene indotta neurotossicità nei diversi modelli, è possibile individuare aspetti comuni che sono presenti sia nel parkinsonismo indotto da mutazione genica che in quello derivante da fattori ambientali.

Scopo di questa relazione è quello di approfondire le strutture subcellulari (mitocondri e inclusioni neuronali), le vie metaboliche (sistema ubiquitina-proteasoma) e le molecole (α -sinucleina) che rappresentano i fattori critici nel provocare parkinsonismo.

Su questi fattori convergono i meccanismi d'azione di tre neurotossine impiegate comunemente nei modelli sperimentali (per indurre un parkinsonismo sperimentale): rotenone, MPTP, metanfetamina.

Questi modelli verranno analizzati in funzione della loro capacità di riprodurre fedelmente le alterazioni fondamentali della MdP con particolare riferimento all'estensione della perdita cellulare ai neuroni extranigrali e alla presenza di inclusioni neuronali.

Metanfetamina

Sia la metanfetamina (MA) che il suo derivato 3,4-metilenediossimetanfetamina (MDMA, "ecstasy") inducono tossicità sui terminali monoaminergici per mezzo della for-

mazione dei radicali liberi (Cadet et al., 1994; Kalant et al., 2001).

Il trattamento con MA induce la degenerazione dei terminali nigro-striatali sia nell'uomo (Wilson et al., 1996) che in animali da esperimento (Ricaurte et al., 1982).

Sebbene raramente sia stata ottenuta degenerazione dei neuroni nigrali (Sonsalla et al., 1996) il trattamento dopo MA è considerato un buon modello di parkinsonismo farmacologico (Gerlach e Riederer, 1996).

Cubells et al (1994) dimostrarono che la MA induce corpi intracellulari multilamellari nel citoplasma di neuroni dopaminergici mesencefalici in coltura.

Successivamente è stato dimostrato che anche in vivo il trattamento con MA induce la formazione di inclusioni neuronali sia all'interno dei neuroni striatali che di quelli della SNpc.

Diversamente dai corpi di Lewy, che sono generalmente descritti come privi di membrana limitante, tali inclusioni appaiono come corpi multilamellari; tuttavia, similmente ai corpi di Lewy, si marciano per α -sinucleina, ubiquitina e altre proteine del sistema UP (Fornai et al., 2003).

La MA è in grado di riprodurre tali inclusioni neuronali in colture di cellule PC12 le quali, similmente a quelle osservate nei neuroni nigrali, sono localizzate esclusivamente nel citoplasma e si marciano per l' α -sinucleina (Fornai et al., 2003).

L'impiego delle PC12 ha permesso di studiare in un modello semplice i meccanismi molecolari e biochimici che stanno alla base della formazione delle inclusioni indotte da MA.

E' stato così dimostrato, attraverso esperimenti di tempo-dipendenza, che tali inclusioni hanno una struttura dinamica e subiscono una maturazione morfologica progressiva nel corso della quale le membrane esterne si fondono mentre compare un core elettron-denso.

Inoltre, la formazione degli inclusi sembra dipendere dalla presenza di dopamina (DA), poiché una riduzione di DA intracellulare (per esempio trattando le cellule con α -metil-p-tirosina, inibitore della tirosina idrossilasi, o con reserpina, un relesante vescicolare di DA) provoca una riduzione nella formazione di inclusioni cellulari che vengono subito ripristinate trattando le stesse cellule con un precursore della DA (L-Dopa) o con un inibitore del suo metabolismo (pargilina; Fornai et al., 2003; Fornai et al., 2004).

Nel complesso, questi dati suggeriscono che il meccanismo di formazione delle inclusioni indotte da MA è mediato dal sistema UP, la cui attività risulta effettivamente ridotta a seguito del trattamento con questa sostanza d'abuso (Lazzeri et al., 2006 in press).

L'elevata riproducibilità delle inclusioni indotte da MA in vitro è stata utilizzata per ottenere frazioni cellulari allo scopo di studiare morfologicamente in ogni singola fase ottenuta dalla cellula in toto, il tipo di inclusioni in esse contenute ed effettuare così una più specifica caratterizzazione riguardo alla loro origine, evoluzione e composizione molecolare. Risultati preliminari, derivanti dall'analisi in microscopia elettronica a trasmissione, affiancata da studi di immunoblot, hanno rivelato che le inclusioni indotte da MA si distribuiscono nelle varie fasi cellulari, all'interno delle quali tendono a condividere una simile morfologia e una simile composizione molecolare.

Rotenone

La somministrazione discontinua del rotenone, un pesticida impiegato in agricoltura, che inibisce il complesso I della catena respiratoria mitocondriale, ha rappresentato per molti anni un diffuso modello di MdP (Heikkila et al., 1985; Ferrante et al., 1997).

Il trattamento con rotenone induce danno nigrostriatale, con degenerazione sia dei terminali che dei corpi cellulari della SNpc, ma non determina la formazione di inclusioni neuronali.

Questo limite del rotenone è stato superato somministrando la neurotossina in maniera continua. Infatti, l'esposizione cronica e sistemica al rotenone tramite l'impianto sottocutaneo di pompe osmotiche, che rilasciavano per via endovenosa l'agente tossico a basse dosi (2,0-3,0 mg/kg/die), ha permesso di riprodurre, per la prima volta, insieme alla sintomatologia tipica della MdP (riduzione del movimento, postura flessa e rigidità muscolare) e alla degenerazione nigrostriatale, anche inclusioni neuronali.

Tali inclusioni sono state osservate a livello citoplasmatico nei neuroni nigrali, dove appaiono come corpi dotati di un core omogeneo elettrondenso circondato da elementi fibrillari e, similmente ai corpi di Lewy, risultavano immunopositive per ubiquitina e α -sinucleina (Betarbet et al., 2000).

L'induzione di aggregati intracellulari α -sinucleina positivi è stata anche osservata in un modello in vitro di colture cellulari dopo esposizione al rotenone (Lee et al., 2002; Sherer et al., 2002). In questo modello è stato dimostrato che il rotenone, riducendo la sintesi di ATP in conseguenza dell'inibizione del complesso I mitocondriale, produceva una inibizione dell'attività del sistema UP (Hoglinger et al., 2003).

Tuttavia, la neurotossicità prodotta dalla somministrazione continua di rotenone non è selettiva per il sistema nigrostriatale (Greenamyre et al., 2003) ma si estende anche ad altre aree cerebrali.

Infatti, il rotenone induce degenerazione anche dei neuroni GABAergici striatali, che nella MdP non vengono interessati da processi neurodegenerativi (Hoglinger et al., 2003). Dati gli effetti multisistemici del rotenone, che ne limitano la validità in vivo, questo modello viene ancora utilizzato soprattutto in vitro per studiare i meccanismi molecolari che portano alla formazione degli inclusi neuronali (Hoglinger et al., 2003; Dauer e Przedborski, 2003).

MPTP

Un modello classico per riprodurre la malattia di Parkinson, consiste nel somministrare 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP), una neurotossina dopaminergica, scoperta accidentalmente agli inizi degli anni '80 (Langston et al., 1983) la quale, come il rotenone, inibisce la catena respiratoria mitocondriale a livello del complesso I ma, a differenza del rotenone, esercita una tossicità selettiva per i neuroni dopaminergici nigrostriatali. L'MPTP è stato ampiamente utilizzato negli anni successivi per produrre modelli di parkinsonismo sperimentale nei primati e nel topo (Langston, 1987; Heikkila et al., 1985; Heikkila and Sonsalla, 1987; Giovanni et al., 1991), dove la somministrazione sporadica (intermittente) di questa tossina determina riduzione di DA striatale insieme a una sostanziale perdita di neuroni dopaminergici nigrali. Tuttavia, come nel modello del rotenone, anche in questo caso la somministrazione sporadica di MPTP non è in grado di indurre inclusioni neuronali.

Solo recentemente è stato dimostrato che l'infusione continua di MPTP produce simultaneamente tutte le alterazioni comportamentali, biochimiche e morfologiche tipiche della MdP, proponendosi attualmente come il miglior modello di parkinsonismo sperimentale (Fornai et al., 2005).

Infatti, la somministrazione sistemica continua di MPTP produce riduzione di DA in striato, neurodegenerazione sia dei neuroni dopaminergici nigrostriatali che di quelli noradrenergici del locus coeruleus e formazione di inclusioni neuronali.

In particolare, il danno extranigrale a livello del locus coeruleus, che rappresenta una lesione pressoché costante nella MdP (Zarow et al., 2003), insieme all'induzione di inclusioni neuronali α -sinucleina positive rendono questo modello unico per la completezza degli effetti neuropatologici che è in grado di riprodurre (Fornai et al., 2005).

Inoltre, in questo modello è stato dimostrato per la prima volta il ruolo critico di un'inibizione prolungata del sistema UP nel processo di induzione delle inclusioni neuronali (Fornai et al., 2005).

Il sistema up come via finale comune della formazione delle inclusioni neuronali

Il sistema UP rappresenta un importante complesso multienzimatico adibito alla degradazione di proteine alterate covalentemente legate a molecole di ubiquitina (Hershko e Ciechanover, 1998).

La presenza di proteine ubiquitinate all'interno dei corpi di Lewy e delle inclusioni neu-

ronali osservate nei suddetti modelli di parkinsonismo suggerisce che il sistema UP sia coinvolto nella patogenesi di tali inclusioni.

L'attività del sistema UP aumenta nel corso di stress ossidativo e in caso di produzione di proteine "misfolded" in seguito a insulti esogeni o come conseguenza di mutazioni geniche (Chung et al., 2001).

In diverse condizioni, tuttavia proteine destinate alla degradazione da parte del sistema UP si accumulano e segregano in particolari distretti subcellulari, dove possono venire visualizzate sottoforma di aggregati.

Ad esempio, in condizioni di un eccesso di substrato il sistema UP non è più in grado di degradare efficacemente le proteine danneggiate, che pertanto si accumulano nella cellula.

Questa condizione si verifica, tra l'altro, in seguito a trattamento con MA, che attraverso l'aumento di radicali liberi e di DA-chinoni altamente reattivi, causa l'alterazione di svariate proteine cellulari, portando all'ingolfamento del sistema UP.

Inoltre poiché l'attività del sistema UP è strettamente dipendente dalla disponibilità di ATP, l'inibizione prolungata nel tempo della catena di trasporto degli elettroni mitocondriale, depletando la quantità di ATP cellulare, può compromettere l'attività del proteasoma e portare alla formazione di inclusioni.

Questo si verifica ad esempio in seguito a somministrazione continua di rotenone o MPTP. Infine, l'accumulo di proteine intracellulari può essere una conseguenza dell'alterazione genetica di specifiche componenti del sistema UP, come dimostrato dall'esistenza di forme familiari di MdP (Chung et al., 2001), oppure può verificarsi in seguito all'inibizione farmacologica della sua attività enzimatica (Rideout et al., 2001; McNaught et al., 2004; Fornai et al., 2004).

L'inibizione del sistema UP rappresenta quindi il meccanismo finale su cui convergono tutti quei fattori patogenetici che, nell'ambito di processi neurodegenerativi, portano alla formazione di inclusioni neuronali.

BIBLIOGRAFIA

- Betarbet, R., Sherer, T.B., MacKanzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A.V., Greenamyre, T.,
Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease.
Nat Neurosci. 2000, 3:1301
- Cadet JL, Sheng P, Ali S, Rothman R, Carlson E, Epstein C.
Attenuation of methamphetamine-induced neurotoxicity in copper/zinc superoxide
dismutase transgenic mice.
J Neurochem. 1994, 62(1):380-3.
- Chung KK, Dawson VL, Dawson TM.
The role of the ubiquitin-proteasomal pathway in Parkinson's disease
and other neurodegenerative disorders.
Trends Neurosci. 2001, 24(11):S7-S14.
- Cubells J. F., Rayport S., Rajendran G. and Sulzer D.
Methamphetamine neurotoxicity involves vacuolation of endocytic organelles
and dopamine-dependent intracellular oxidative stress.
J. Neurosci. 1994, 14, 2260-2271.
- Dauer W, Przedborski S.
Parkinson's disease: mechanisms and models.
Neuron. 2003, 39(6):889-909.
- Ferrante RJ, Schulz JB, Kowall NW, Beal MF.
Systemic administration of rotenone produces selective damage in the striatum
and globus pallidus, but not in the substantia nigra.
Brain Res. 1997, 753(1):157-62.
- 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(26):8955-66.
- 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; 88(1):114-23.
- 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(9):3413-8
- Gerlach M, Riederer P.
Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison
with the phenomenology of the disease in man.
J Neural Transm. 1996;103(8-9):987-1041.

Greenamyre JT, Betarbet R, Sherer TB.
The rotenone model of Parkinson's disease:
genes, environment and mitochondria.
Parkinsonism Relat Disord. 2003, 9 Suppl 2:S59-64.

Giovanni A, Sieber BA, Heikkila RE, Sonsalla PK.
Correlation between the neostriatal content of the 1-methyl-4-phenylpyridinium species and dopaminergic neurotoxicity following 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine administration to several strains of mice.
J Pharmacol Exp Ther. 1991, 257(2):691-697.

Heikkila RE, Nicklas WJ, Vyas I, Duvoisin RC.
Dopaminergic toxicity of rotenone and the 1-methyl-4-phenylpyridinium ion after their stereotaxic administration to rats: implication for the mechanism of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine toxicity.
Neurosci Lett. 1985, 62(3):389-94.

Heikkila RE, Sonsalla PK.
The use of the MPTP-treated mouse as an animal model of parkinsonism.
Can J Neurol Sci. 1987, 14(3 Suppl):436-440.

Hershko A, Ciechanover A.
The ubiquitin system.
Annu Rev Biochem. 1998;67:425-79.

Hoglinger GU, Feger J, Prigent A, Michel PP, Parain K, Champy P, Ruberg M, Oertel WH, Hirsch EC.
Chronic systemic complex I inhibition induces a hypokinetic multisystem degeneration in rats.
J Neurochem. 2003, 84(3):491-502.

Kalant H.
The pharmacology and toxicology of 'ecstasy' (MDMA) and related drugs.
Can. Med. Assoc. J. 2001, 165, 917-928.

Langston JW.
MPTP: insights into the etiology of Parkinson's disease.
Eur Neurol. 1987;26:2-10.

Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I.
Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis.
Science. 1983, 25:219(4587):979-80.

Lazzeri G, Lenzi P, Gesi M, Ferrucci M, Fulceri F, Ruggieri S, Bruno V, Fornai F.
In PC12 cells neurotoxicity induced by methamphetamine is related to proteasome inhibition.
Ann N Y Acad Sci. 2006 (In press).

Lee H.J, Shin SY, Choi C, Lee YH, Lee SJ.
Formation and removal of alpha-synuclein aggregates in cells exposed to mitochondrial inhibitors,
J. Biol. Chem. 2002, 277:5411-5417.

Liu Y, Fallo, L., Lashuel, H.A., Liu, Z., Lansbury, P.T. Jr.
The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that effect alpha-synuclein degradation and Parkinson's disease.
Proc Natl. Acad. Sci. USA 99:10813

McNaught KS, Perl DP, Brownell AL, Olanow CW.
Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model
of Parkinson's disease.
Ann Neurol. 2004 J, 56(1):149-62.

Ricaurte GA, Guillery RW, Seiden LS, Schuster CR, Moore RY.
Dopamine nerve terminal degeneration produced by high doses
of methylamphetamine in the rat brain.
Brain Res. 1982, 235(1):93-103.

Rideout HJ, Larsen KE, Sulzer D, Stefanis L.
Proteasomal inhibition leads to formation of ubiquitin/alpha-synuclein-immunoreactive
inclusions in PC12 cells.
J Neurochem. 2001, 78(4):899-908.

Schlossmacher MG, Frosch MP, Gai WP, Medina M, Sharma N, Forno L, Ochiishi T,
Shimura H, Sharon R, Hattori N, Langston JW, Mizuno Y, Hyman BT, Selkoe DJ, Kosik KS.
Parkin localizes to the Lewy bodies of Parkinson disease
and dementia with Lewy bodies.
Am J Pathol. 2002, 160(5):1655-1667.

Sherer, T.B. Betarbet, R., Stout, A.K Lund, S. Baptista, M Panov. A.V., Cookson M.R.,
Greenamayer J.T,
An in vitro model of Parkinson's disease: linking mitochondrial impairment
to altered alpha-synuclein metabolism and oxidative damage,
J. Neurosci. 2002, 22:7006–7015.

Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M.
Alpha-synuclein in Lewy bodies.
Nature. 1997, 388(6645):839-840.

Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC.
Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis
and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases.
Arch Neurol. 2003, 60(3):337-341.

Wilson JM, Kalasinsky KS, Levey AI, Bergeron C, Reiber G, Anthony RM, Schmunk GA,
Shannak K, Haycock JW, Kish SJ.
Striatal dopamine nerve terminal markers in human, chronic methamphetamine users.
Nat Med. 1996, 2(6):699-703.

STRATEGIE TERAPEUTICHE DEI PARKINSONISMI DEGENERATIVI

Roberto Marconi

Dipartimento di Neuroscienze - Ospedale Misericordia, Grosseto

La gestione terapeutica dei parkinsonismi degenerativi presenta numerose difficoltà per la complessità di presentazione, le molteplici manifestazioni cliniche, la rapida progressione della disabilità ed i conseguenti bisogni assistenziali.

Per meglio comprendere le possibilità di intervento terapeutico è utile considerare la distribuzione delle lesioni neuropatologiche che sottendono i parkinsonismi degenerativi.(1)

Inoltre, poiché alcuni dei disturbi motori, come il parkinsonismo, possono essere migliorati, seppur modestamente e per breve tempo dal trattamento sintomatico, mentre altri, quali i segni cerebellari, non si avvalgono di un trattamento farmacologico, è utile affrontare le strategie terapeutiche dei parkinsonismi degenerativi considerando le singole entità clinico-neuropatologiche, distintamente.

Atrofia multisistemica (MSA)

Sebbene meno efficace che nella malattia di Parkinson, la terapia sostitutiva con levodopa è la terapia farmacologica di prima scelta, secondo un giudizio largamente condiviso, nel parkinsonismo osservato in corso di MSA.(2,3)

Tuttavia, un esteso studio in doppio-cieco non è mai stato condotto.

Studi in aperto indicano che la gran parte dei pazienti con diagnosi di MSA non beneficiano, nel lungo termine, del trattamento con levodopa, sebbene la risposta può protrarsi in alcuni casi.

Sono segnalate risposte efficaci fino all'80% dei pazienti, a condizione che l'osservazione sia protratta per almeno tre mesi e che si raggiungano dosi congrue di farmaco, anche 1000 mg/die.

Nello studio Europeo sull'MSA (EMSA-SG), che ha incluso 337 pazienti, una risposta positiva alla levodopa è riportato nel 41% dei pazienti, con una dose media giornaliera di 686 mg, per 4 anni.(4)

Altri studi, con conferma neuropatologica, indicano una risposta positiva che varia dal 30% al 70%.(5)

A volte, una risposta si può apprezzare in caso di sospensione del trattamento allorché emerge un peggioramento della disabilità.

Alcuni dei pazienti in trattamento cronico con levodopa possono presentare delle discinesie coreiche e/o distoniche, che coinvolgono più spesso la faccia e il collo, più raramente gli arti.

Degli spasmi facciali distonici e unilaterali sono molto caratteristici e suggestivi di MSA. In alcuni casi, le discinesie compaiono senza che si producano dei sostanziali benefici clinici.

Una limitazione ulteriore all'uso di levodopa è rappresentata dalla presenza di una grave disautonomia e dal conseguente peggioramento di un'ipotensione ortostatica. Viceversa, gli effetti collaterali psichiatrici e/o gli stati confusionali sono rari.

La risposta debole alla levodopa riflette la perdita dei recettori dopaminergici striatali e il coinvolgimento delle proiezioni striato-pallidali.(6)

Il tentativo terapeutico con i dopaminoagonisti non mostra vantaggi rispetto alla levodopa.

In monoterapia la risposta è assente o modesta, con un miglioramento in solo 4 pazienti su 46, come riportato da Wenning e coll. (1994).

L'uso di anticolinergici, di scarso beneficio sui sintomi motori, può risultare di qualche utilità per il trattamento di distonia e scialorrea.

Controverso è l'utilizzo di amantadina, mentre la tossina botulinica A può migliorare, se presenti, il blefarospasmo o la distonia degli arti.(7)

In pratica, sebbene la levodopa sia meno efficace rispetto ai pazienti con malattia di Parkinson, un trattamento con dosi adeguate (300-1000 mg/die) e per un tempo prolungato deve sempre essere tentato per migliorare il parkinsonismo osservato in corso di MSA.

In caso di mancata risposta, possono essere utilizzati dopaminoagonisti, in associazione a domperidone (30-60 mg/die), anticolinergici (trifluoperidolo 2-12 mg/die) o amantadina (100-300 mg/die).(8)

Questi ultimi possono essere adoperati anche per il trattamento di tremore e/o mioclono, in alternativa al clonazepam (0.05-0,1 mg/die), mentre frustrante resta il trattamento dell'atassia.

L'approccio neurochirurgico con DBS è del tutto inefficace e, pertanto, non indicato.

Il trattamento dei disturbi disautonomici è particolarmente impegnativo, poiché questi peggiorano significativamente, unitamente ai segni motori e ai disturbi dell'umore, la qualità di vita percepita dai pazienti.(9)

Generalmente, i disturbi urinogenitali sono di più difficile gestione rispetto al trattamento dell'ipotensione ortostatica.

La pollachiuria e l'urgenza minzionale sono a volte migliorate dal trattamento con un anticolinergico periferico, ossibutinina cloridrato (5-10 mg/die), preferenzialmente assunto alla sera, facendo attenzione a non provocare ritenzione urinaria.

Farmaci ad azione alfa-bloccante, tamsulosina (0,4 mg/die) o alfuzosina (2,5-10 mg/die), possono essere impiegati per ridurre il residuo minzionale.

Se il ristagno vescicale post-minzionale è > 100 ml, nonostante l'adeguamento farmacologico, si può ricorrere al cateterismo intermittente.

In caso di abbondante diuresi notturna si può utilizzare desmopressina (spray, 10-40 mg/die, oppure 100-400 mg/die per os).

La disfunzione erettile può essere trattata con sildenafil (50-100 mg/die), tadalafil (10-20 mg/die), vardenafil (10-20 mg/die), più raramente con iniezioni di papaverina nei corpi cavernosi o impianto di protesi.(10)

La gestione dell'ipotensione ortostatica, specie se sintomatica, richiede ulteriori misure, al fine di ridurre gli edemi periferici, aumentando il volume intravascolare.(11)

L'uso di calze elastiche, seppure spesso non gradite ai pazienti, può concorrere ad aumentare il volume venoso centrale.

A letto va prescritta una posizione con la testa lievemente rialzata.

È sconsigliata l'esposizione a fonti di calore intenso, i bruschi cambiamenti di posizione devono essere evitati, mentre l'attività motoria è preferibile al pomeriggio, lontano dai pasti.

Prima di alimentarsi è possibile assumere octreotide (25-50 mcg s.c.).

In caso di persistenza di un'ipotensione ortostatica sintomatica, può essere iniziato un simpaticomimetico, midodrina (2,5-10 mg, 3 volte/die) e/o fludrocortisone (0,1 mg/die), fino a un massimo di 0,4 mg/die, in 2 assunzioni.

Una possibilità ulteriore è rappresentata dall'uso di indometacina (25-50 mg, prima dei pasti), al fine di ridurre il rilascio di prostaglandine che accentuano la vasodilatazione. L'uso di una dieta ricca di fibre e di lassativi è utile per migliorare la stipsi, mentre l'iniezione di tossina botulinica A, iniettata nelle ghiandole salivari, può limitare la perdita di saliva.

In sintesi, essendo la terapia farmacologica scarsamente efficace, un approccio multidisciplinare è generalmente necessario nella gestione di questa condizione.

Un trattamento fisioterapico, logopedico, ergoterapico e con gruppi di sostegno è spesso utile e può essere associato con vantaggio al trattamento farmacologico. Rimedi palliativi, come l'adozione di una gastrostomia percutanea, per superare la disfagia, o di una tracheotomia, per lo stridore laringeo, vanno opportunamente valutati e condivisi con il paziente e la sua famiglia (tab. 1).

Occorre favorire un approccio di tipo globale e integrato, con l'intervento di un'equipe interdisciplinare che valuti anche agli aspetti etici e relazionali della presa in carico, al fine di lavorare su obiettivi condivisi e mirati al miglior utilizzo delle residue capacità psicofisiche e al raggiungimento di una convivenza dignitosa con la malattia in un'atmosfera di decorosa qualità di vita.

Paralisi Soprannucleare Progressiva (PSP)

La natura diffusa delle lesioni neuropatologiche in questa malattia spiega la scarsità dei risultati terapeutici ottenuti (tab. 1).

Una risposta assente o scarsa alla levodopa è di supporto diagnostico in tale condizione. Per risposta assente deve intendersi una complessiva inefficacia sulla sintomatologia motoria o una risposta transitoria che si esaurisce in meno di 1 anno.

Recentemente, Williams e coll. (2005) hanno descritto due differenti fenotipi di PSP:

- (a) la classica sindrome di Richardson, che ha un andamento rapido della disabilità e assente risposta clinica alla levodopa,
- (b) la sindrome PSP-parkinsonismo, che presenta un esordio asimmetrico, più lenta progressione e una transitoria risposta alla terapia dopaminergica.

In rari casi i pazienti con PSP possono presentare discinesie atipiche (facciali o assiali), mentre la comparsa di distonie è più frequente.(12)

La risposta al trattamento è riferita positiva in una percentuale modesta di pazienti: levodopa (26%), bromocriptina (22%), pergolide (29%), amantadina (17%), ma l'indicazione della risposta è generica.(13)

Farmaci con azione su altri sistemi neurotrasmettitoriali sono stati studiati.

Sostanze ad azione serotoninergica, quali metisergide, SSRI, 5-idrossitriptofano sono stati utilizzati con un'iniziale indicazione positiva, certamente sovrastimata.

Negativa è la risposta a sostanze ad azione noradrenergica (idazoxan, efaroxan), e/o con effetto combinato, come gli antidepressivi triciclici (amitriptilina, desipramina).

Non utili sono risultati i tentativi con farmaci anticolinergici o pro-colinergici.

é stato segnalato che un farmaco ad azione GABAergica (zolpidem, 5-10 mg/die) poteva indurre un un miglioramento sui sintomi oculari in 2 di 10 pazienti.

Analogamente alla MSA, la tossina botulinica A può essere impiegata per il trattamento del blefarospasmo e della distonia degli arti.

Per il futuro, farmaci che interferiscono con la fosforilazione della proteina tau, come gli inibitori della chinasi glicogeno sintetasi (GSK-3b), o che riducono l'aggregazione della stessa proteina per inibizione di processi di glicosilazione, potranno essere sperimentati nel tentativo di ritardare la progressione del processo patologico.(14)

Degenerazione corticobasale (DCB)

Come nelle precedenti malattie neurodegenerative a rapida evoluzione, i risultati delle terapie sono deludenti poiché non esistono farmaci con un soddisfacente effetto sintomatico o che rallentano la progressione di malattia.

L'analisi retrospettiva condotta da Kompoliti e coll., (1998) su una casistica complessiva di 147 pazienti, trattati in 6 centri neurologici, conferma che la risposta ai farmaci non è significativa.

Nel 92% dei pazienti trattati con dopaminomimetici, soltanto il 24% presenta un lieve miglioramento dei sintomi motori.(15)

La levodopa, inoltre, può determinare la comparsa di movimenti involontari.

Il clonazepam, impiegato per il trattamento del mioclono, ha una risposta positiva nel 23% dei pazienti e risulta più efficace dell'acido valproico, mentre la tossina botulinica può migliorare, anche se parzialmente, la distonia degli arti in alcuni soggetti trattati.

Risultano inefficaci anche baclofen, benzodiazepine, anticolinergici e anticolinesterasici, così come le procedure neurochirurgiche, quali la stimolazione elettrica cerebrale

profonda del nucleo subtalamico.

Tab. 1 Terapie palliative in pazienti con parkinsonismo degenerativo

<i>Sintomo</i>	<i>Intervento</i>
Instabilità posturale	Deambulatore, fisioterapia, sedia a rotelle
Disfagia	Cibi di aumentata consistenza, tecniche di alimentazione, PEG
Disartria	Terapia del linguaggio
Ridotto Ammiccamento	Lacrime artificiali
Disturbi visivi	Lenti prismatiche
Depressione, ansia, labilità emotiva	Antidepressivi, ansiolitici
Perdita di saliva	Anticolinergici, tossina botulinica
Supporto per paziente e famiglia	Associazioni di volontariato, psicoterapia

BIBLIOGRAFIA

- Jellinger KA.
Neuropathological spectrum of synucleinopathies.
Mov Disord. 2003;18 Suppl 6:S2-12.
- Gilman S, Low PA, Quinn N, et al.
Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy.
J Auton Nerv Syst 1998; 74: 189-192.
- Albanese A, Colosimo C, Bentivoglio AR, et al.
Multiple system atrophy presenting as parkinsonism: clinical features and diagnostic criteria.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59: 144-151.
- Wenning GK, Geser F, Poewe W.
Therapeutic strategies in multiple system atrophy.
Mov Disord. 2005 Aug;20 Suppl 12:S67-76.
- Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ.
The dopaminergic response in multiple system atrophy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 1009-1013.
- Tison F, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP.
The pathophysiology of parkinsonism in multiple system atrophy.
Eur J Neurol 1995; 2: 435-444.
- Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, et al.
Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism.
Mov Disord 2003; 18: 685-688.
- Colosimo C, Merello M, Pontieri FE.
Amantadine in parkinsonian patients unresponsive to levodopa: a pilot study.
J Neurol 1996; 243: 422-425.
- Schrag A, Geser F, Stampfer-Kountchev M, Seppi K, Sawires M, Köllensperger M, Christoph Scherfler C, Quinn N, Pellicchia MT, Barone P, Del Sorbo F, Albanese A, Ostergaard K, Dupont E, Cardozo A, Tolosa E, Nilsson CF, Widner H, Lindvall O, Giladi N, Gurevich T, Daniels C, Deuschl G, Coelho M, Sampaio C, Abele M, Klockgether T, Schimke N, Eggert KM, Oertel W, Djaldetti R, Colosimo C, Meco G, Poewe W, Wenning GK, European MSA-Study Group.
Health-related quality of life in multiple system atrophy.
Movement Disorders 2006; 21: 809-815.
- Zesiewicz TA, Helal M, Hauser RA.
Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease.
Mov Disord 2000; 15: 305-308.
- Mathias CJ.
Orthostatic hypotension: causes, mechanisms, and influencing factors.
Neurology 1995; 45(Suppl. 5): S6-S11.

Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, Holton JL, Revesz T, Lees AJ.
Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005;128:1247-58.

Lang AE.
Treatment of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov Disord.* 2005;20 Suppl 12:S83-91.

Burn DJ, Warren NM.
Toward future therapies in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 2005;20 Suppl 12:S92-8.

Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, et al.
Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 1998; 55: 957-961.

SCALE DI VALUTAZIONE DEI SINTOMI E DELLA DISABILITA' PERSONALE E SOCIALE

Emilia Martignoni

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara e Servizio di Neuroriabilitazione e Disordini del Movimento, Istituto Scientifico di Veruno (NO), Fondazione "Salvatore Maugeri" IRCCS

La malattia di Parkinson (MP) determina uno stato di invalidità, differente per entità e tempi di insorgenza in relazione alla variabilità clinica e di decorso.

Questo fatto giustifica la necessità di quantificare le differenti problematiche che la sintomatologia determina per far fronte alle esigenze di verifica delle risposte ai diversi trattamenti ed alle esigenze di tipo organizzativo ed assistenziale che la malattia comporta in relazione alla qualità della vita (1).

La malattia, fin dalla fase precoce, produce, soprattutto nei soggetti giovani, modificazioni anche di tipo psicologico ed emotivo, in relazione all'impatto che la diagnosi produce in termini di possibili aspettative, timori di modificazioni di ruoli in ambito familiare, sociale e lavorativo, coinvolgendo non solo il paziente ma anche tutto il nucleo familiare.

In fase avanzata l'alterata mobilità intacca la qualità di vita dei pazienti in termini anche fisici, palesandosi in forma di discinesie, fluttuazioni delle prestazioni motorie e cadute, oltre a dare luogo a problemi emozionali, imbarazzo sociale, isolamento ed ulteriori modificazioni dei ruoli nel nucleo familiare.

Ulteriori differenze tra pazienti giovani e meno giovani riguardano la percezione dell'impatto della malattia sullo stato funzionale, poiché i pazienti più giovani sembrano risentire maggiormente della disabilità fisica e del ritiro sociale e lavorativo, della rottura degli equilibri familiari (2), mentre le persone di una certa età sono più attente alla situazione familiare, alle capacità di svolgere le attività del vivere quotidiano e sono positivamente influenzate dalla presenza di una forte figura di caregiver familiare.

Queste osservazioni evidenziando ulteriormente come le limitazioni dello stato fisico riverberino su quello psicologico e sociale e modifichino la percezione soggettiva del benessere, le capacità di reazione e recupero e la personalità.

Gli strumenti di valutazione specifica della malattia più usati sono la Scala di Hoehn&Yahr (H&Y) e la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), strumenti di valutazione di disabilità e gravità dei sintomi, che fanno parte del bagaglio corrente di ogni neurologo che si occupi di malattia di Parkinson.

La scala di H&Y consente di quantificare l'evoluzione della gravità dei sintomi della malattia, riferendosi ad un criterio diagnostico, la unilateralità, ed ad un criterio legato all'evoluzione della malattia, la perdita della stabilità posturale.

Insieme alla scala di Schwab & England, che valuta il grado di dipendenza del paziente dall'ambiente familiare, dà una valutazione d'insieme di disabilità e dipendenza correlate alla malattia.

Entrambi fanno parte della UPDRS, scala multi-dimensionale per quantificare sintomi, complicanze del trattamento farmacologico, stato mentale, dell'umore e comportamento, stato globale ed autonomia.

La scala è il risultato di un consenso internazionale, ma è in corso un riesame perché, seppure affidabile in relazione ad omogeneità e variabilità inter-individuale, richiede un tempo di applicazione abbastanza lungo ed una esperienza clinica specifica e qualche sezione deve essere rivalutata rispetto a quanto intende quantificare, come ad esempio eloquio e deglutizione, per cui può essere necessario il ricorso ad ulteriori scale più specifiche.

Altri strumenti di valutazione specifica della malattia sono scale che valutano lo stato funzionale specifico, e che includono spesso anche il concetto di qualità della vita, come il PDQ-39 (Parkinson's disease questionnaire), che consta di 39 domande, ed il PDQ-8 (forma breve del PDQ-39), che analizzano il soggetto in 8 dimensioni che riguardano: Mobilità, Vita quotidiana, Benessere emotivo, Stigma, Sostegno sociale, Facoltà cognitive, Comunicazione, Disagi fisici (3,4,5).

Questi strumenti permettono di raccogliere informazioni che, unite ai dati clinici, danno una visione della malattia estesa alle conseguenze psicosociali sulla vita del soggetto, con implicazioni sulla scelta degli interventi più idonei farmacologici, chirurgici, fisici o psicologici.

Ma, a parte la valutazione di aspetti generali riguardanti la qualità della vita, può essere interessante valorizzare la moltitudine di sintomi della malattia, che producono conseguenze spesso gravi nei vari ambiti funzionali, come i disturbi psico-affettivi o comportamentali o del sonno o il rischio di cadute, (6), che possono avere come conseguenze traumi più o meno gravi, essere causa di ospedalizzazione (7) e determinare una sensibile limitazione in termini di autonomia personale ed isolamento sociale.

Sulla quantificazione di questi disturbi non esiste una concordanza che assicuri una sufficiente confrontabilità delle varie osservazioni.

A questo proposito, la correlazione della PDQ-39 con scale che valutano variabili, come l'equilibrio, i passaggi posturali e la paura di cadere, ma anche con la UPDRS o la H&Y, possono fornire maggiori dettagli sul fenomeno, riportando l'incidenza del disturbo, ma anche descrivere le prestazioni e le preoccupazioni durante compiti funzionali ed attività. I pazienti con MP sono particolarmente preoccupati nello svolgere compiti che richiedano componenti posturali multiple da attuare contestualmente o in sequenza, come camminare portando un piatto, mentre non sono preoccupati all'idea di salire una scala ben illuminata, a conferma di un comportamento di cui ciascuno ha esperienza con questi pazienti e che spesso suscita la perplessità dei parenti.

Dal confronto tra le varie scale si evince che i pazienti con disturbi posturali e paura di cadere, o anche uno soltanto dei due, forniscono prestazioni più scadenti alle prove di equilibrio, sono meno autonomi nelle funzioni del vivere quotidiano ed hanno sintomi parkinsoniani più marcati.

Ma un altro aspetto importante è che la valutazione dell'equilibrio può essere effettuata sulla base non solo di prestazioni, ma anche paure o percezioni, e fornire indicazioni per misure preventive o di riabilitazione (8).

È evidente come la scelta degli strumenti di quantificazione debba essere accurata e tenere conto dell'aderenza dello strumento allo scopo, della precedente applicazione di misure analoghe, di aspetti pratici, che includono lo sforzo e l'accuratezza nella raccolta dei dati e, non ultimo, la scelta delle scale deve essere adeguata all'ambito socio culturale e linguistico (9).

Allo scopo di ottimizzare l'uso delle scale per la valutazione del parkinsonismo la LIMPE ha costituito un gruppo di lavoro su: "Quantificazione dei sintomi, della disabilità e della qualità della vita nella malattia di Parkinson, nei parkinsonismi e nelle sindromi degenerative neurologiche".

BIBLIOGRAFIA

1. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F.
Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the Quality of life.
Mov Disord 2005;20:224-30
2. Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M.
Young- versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences.
Mov Disord 2003;18:1250-6
3. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R.
PDQ-39:a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures.
J Neurol 1998;245(suppl. 1):s10-s14
4. Marinus J, Visser M, , Martinez-Martin P, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ.
A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson's disease: the SCOPA/PS.
J Clin Epidemiol 2003;56:61-67
5. Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Martinez-Martin P, Bonuccelli U, Kraus PH, Van Hilten JJ.
A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA
J Neurol Neeurosurg Psychiatry 2004;75:388-95
6. Wielinski CL, Erickson-Davis C, Wichmann R, Walde-Douglas M, Parashos SO.
Falls and injuries resulting from falls among patients with Parkinson's disease and other parkinsonian syndromes.
Mov Disord 2005;20:410-5
7. Martignoni E, Godi L, Citterio A, Zangaglia R, Riboldazzi G, Calandrella D, Pacchetti C, Nappi G and the Parkinson's Disease Comorbidity Study Group.
Comorbid disorders and hospitalisation in Parkinson's disease: a prospective study.
Neurol Sci 2004;25:66-71
8. Franchignoni F, Martignoni E, Ferriero G, Pasetti C.
Balance and Fear of falling in Parkinson's disease.
Parkinsonism and Related Disorders 2005;11:427-433
9. Hagell P, McKenna SP.
International use of health status questionnaires in Parkinson's disease: translation is not enough.
Parkinsonism and Related Disorders 2003;10:89-92

NUOVI "TARGET" E NUOVE TECNOLOGIE STEREOTASSICHE

Versione aggiornata

¹ P. Mazzone, S. Sposato, S. Pitoni, A. Insola, ² S. Galati, ² G. Gattoni, ² A. Peppe,
¹ P. Stanzione, ² A. Stefani

¹ UO NCH Funzionale e Stereotassica Neuroradiologia, An. Rianimazione e Neurofisiopatologia - ASL RM C – "A. Alesini "Ospedale CTO Roma.

² Clinica Neurologica Università Roma 2 "Tor Vergata", IRCCS S. Lucia, Roma.

Parole Chiave ed Abbreviazioni

Disordini del Movimento(M.D.) - Malattia di Parkinson (PD, M.d.P.) - Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS) Bersagli non Convenzionali (GPI, CM – Pf, PPN) - Sistema Stereotassico con e senza (emi)arco.

Introduzione

Dopo venti anni dalle sue prime applicazioni, la Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS) ha modificato profondamente l'approccio neurochirurgico ai Disordini del Movimento (1, 2).

Attraverso l'impianto nel Nucleo Sottotalamico (STN), diversi Gruppi nel mondo hanno assicurato benefici clinici consistenti ai pazienti con M.d.P, se consideriamo la riduzione della terapia farmacologica e la conseguente riduzione della fluttuazioni motorie. La stimolazione del Nucleo Sottotalamico (STN-DBS), é divenuta una procedura di "routine" con circa 30.000 malati di PD operati fino ad oggi. In piu', le tecniche di approccio stereotassico tradizionali sono relativamente semplici e con , sorprendentemente, un relativo numero di complicanze.

E' possibile ipotizzare che ci sia realmente bisogno di stimolare altre zone del sistema Strio-Nigrale in modo alternativo al Nucleo Sottotalamico ?

Al momento attuale il successo di questa "routinaria" Neurochirurgia Funzionale non risolve le seguenti problematiche:

- 1) la possibile persistenza di discinesie disablinganti indotte dalla terapia dopaminergica (LIDs),
- 2) l'emergere di aneddotici disturbi comportamentali e/o cognitivi,
- 3) la severità dei disturbi assiali e della marcia e/o del sonno; tali problematiche, al di fuori di tradizionali sintomi motori, sono comparse successivamente nel tempo e dopo l'introduzione e di farmaci innovativi e la DBS.

Questi aspetti possono rappresentare una sfida che la Neurochirurgia Funzionale deve raccogliere, considerato anche il fatto che, anche dopo il successo iniziale della STN – DBS, si può assistere ad una involuzione del risultato, in genere per la progressione della malattia.

Esiste quindi la necessità di nuove strategie terapeutiche per i malati di PD, che continuano a presentare una alterazione grave della marcia o disturbi posturali, a dispetto di un ottimo trattamento medico e chirurgico.

Non sorprende infatti che recenti lavori di revisione hanno stimato che circa il 20 – 30 % dei pazienti mantengono un cattivo "outcome" a dispetto della STN - DBS (3).

Da tali premesse, da noi già osservate nella prima fase della nostra esperienza iniziata nel 1996 (17,18), abbiamo testato dal 1998 in poi (4,8,9,10,18) la efficacia putativa di

strutture modulanti la sintomatologia al di fuori dell'STN e tra queste il Globo Pallido interno(GPi)(4,8,9,10) ed il complesso dei Nuclei Intralaminari del Talamo (11) e piu' recentemente dal Febbraio 2005 abbiamo posto la nostra attenzione alla possibile efficacia dell'impianto del Nucleo Peduncolopontino(PPN). (12,13,14)

Materiali e Metodi

La "routinaria" utilizzazione dell'innovativo Sistema Stereotassico 3P Maranello (CLS – SRL Forli Italy)(7) costruito per impiantare nella stessa sessione e simultaneamente più bersagli come ad esempio il complesso CM – Pf insieme al GPI (n =7 casi) od al Nucleo Subtalamico (n = 3 casi) od il Nucleo Peduncolopontino (PPN) plus l'STN (n = 7).

Già in passato (4,8,9,10,17,18) erano state già descritti i risultati dell'impianto contemporaneo di GPI ed STN.

Sia le rilevazioni neurofisiologiche intra che post-operatorie ci aiutano a riconoscere ed individuare le sub-regioni funzionali dei bersagli ed appaiono utili nell'ottimizzare l'impianto degli elettrodi.

Recentemente abbiamo sviluppato un nuovo metodo di impianto basato su un sofisticato software Tc guidato, totalmente incruento, e su un sistema tecnologico chirurgico a via singola e multipla che consente la rimozione del sistema ad arco od ad emiarco (come nel caso del Maranello) ed anche del "frame". (14,15)

Usando tale innovazione é possibile mantenere la stessa precisione del sistema tradizionale , ma contemporaneamente il sistema permette al chirurgo una maggiore liberta di "campo" ed offre altresì la possibilità di mobilizzare il paziente da una posizione clinostatica obbligatoria vincolata al letto.

Il sistema consiste in una semplice tubicino in titanio di 4 cm per 4 mm,Ø interno 1.8 mm, che é fissato alla teca attraverso l'emiarco; successivamente il sistema stereotassico ad arco viene rimosso ed il chirurgo può iniziare la discesa chirurgica, per via singola o multipla (studiata in rapporto alla configurazione spaziale 3D del bersaglio), a testa non fissata. Tale sistema può essere utilizzato con ogni tradizionale sistema stereotassico e non solamente con il 3P Maranello.

Per il momento possiamo effettuare impianti e registrazioni "statiche" (7,14,15) ma é in corso di realizzazione un sistema robotico che possa effettuare anche le registrazioni neurofisiologiche multiple. (CLS Titanium Forli Italy) (7,14)

La valutazione motoria UPDRS, cosi' come le scale specifiche per la marcia, (Tinetti e Giladi modificata subscore) sono state usate per la valutazione dei pazienti in doppio cieco in varie condizioni.(4, 7, 8, 9, 10, 11).

Risultati

Un miglioramento significativo dell'UPDRS é stato ritrovato con la attivazione di entrambe i siti di stimolazione. (4,8,9,10)

L'attivazione del CM-Pf e solo limitatamente efficace sulla rigidità e l'acinesia ma consistentemente efficace sul "freezing - on" e sul tremore resistente alla stimolazione dell'STN.

Inoltre il PPN, "per se", era particolarmente efficace sulla instabilità della marcia.

In più, quattro settimane dopo la reintroduzione della terapia con DOPA (425 mg/die I-DOPA in media), il PPN (o il PPN+STN) produce un miglioramento significativo specie se comparato alla valutazione clinica in Capit.

L'impianto del nucleo peduncolopontino (PPN) ha permesso inoltre una serie di rilevazioni fisiopatologiche ed in particolare:

1) modificazioni dell'H-Reflex durante stimolazione (21)

- 2) normalizzazione del Brink reflex a seguito dell'impianto (19, 20)
- 3) analisi del sonno sia REM che NREM sia dai contatti dell'elettrodo in PPN, sia da quello in STN, che l'attività dallo scalpo (20, 21) (6 pazienti).

Lo stesso studio è stato ripetuto inoltre in 4 pazienti durante attivazione dell'elettrodo in PPN, con stimolazione a bassa frequenza.

Dati di importanza epocale in quanto prime rilevazioni dal tronco nell'uomo(19, 20, 21).

Discussione

I nostri dieci anni di esperienze con la DBS ci hanno dato evidenza delle seguenti nozioni: Il GPI é un centro attivo di controllo per i movimenti involontari (5) in linea con le piu' recenti "reviews", che enfatizzano come sia stato affrettato e prematuro escludere il GPI come un "target" inappropriato (6, 7, 8, 9,10).

1 L'attivazione del CM-Pf produce un mediocre effetto sulla rigidità ma consistentemente efficace sul "freezing -on" e sul tremore. Va enfatizzato come il miglior effetto clinico é comunque sempre ottenuto con l'attivazione di entrambe i bersagli. (11).

2 I dati preliminari ma consistenti sulla attivazione del PPN dimostrano che, per un accorto neurochirurgo stereotassico, questi sia un bersaglio relativamente sicuro.

Ancor piu' importante il dato che la stimolazione a bassa frequenza possa produrre un miglioramento acuto nelle funzioni motorie ed in specie della marcia.

é nella nostra esperienza considerare il PPN come un "target" associato indispensabile in alcune sindromi parkinsoniane complesse . (12, 13,14).

Ancora piu' importante il fatto che l'impianto dell'STN piu' un bersaglio "non convenzionale" produca effetti piu' efficaci e flessibili sulla patologia e consenta inoltre osservazioni piu' complete e complesse basate sulle interrelazioni STN + Pf o STN + PPN.

Il "targeting" di diverse anatomie conduce inevitabilmente alla identificazione e messa in luce di sub-regioni funzionali che spiegano i dati elettrofisiologici e biochimici, producendo nuove interpretazioni sulla circuitistica ed il funzionamento delle strutture nigrostriate in rapporto a quadri clinici apparentemente simili. (16).

Conclusioni

Nel nostro intento é realizzare, ove possibile, il miglior risultato clinico, "ritagliato" sullo specifico profilo sintomatologico del paziente.

In piu' i nostri risultati potrebbero far iniziare nuove osservazioni su quelle sindromi complesse e quei quadri extrapiramidali caratterizzati da infausta storia terapeutica quali, ad esempio, la MSA o la PSP.

Dal punto di vista tecnico i nostri avanzamenti tecnologici offrono la possibilità di:

- 1) allontanare l'ingombro della strumentazione stereotassica dal campo chirurgico e dal paziente, senza compromettere l'accuratezza del "target".
- 2) raggiungere molti bersagli simultaneamente.
- 3) ottenere dati e.f. e dialitici sempre più precisi.(16)
- 4) effettuare valutazioni intraoperatorie attualmente non elicitabili (ad esempio sulla marcia).
- 5) preparare la chirurgia robotica autonoma.

Il nostro sistema tecnologico è di estrema importanza per i bersagli "non convenzionali", in specie per il PPN, e per ottenere sempre maggiori dati e conoscenze sulla fisiopatologia della P.D. e degli altri Disordini del Movimento. (15)

BIBLIOGRAFIA

- 1 Benabid AL et al.
Stereotact Funct Neurosurg 1994; 62: 76-84.
- 2 Rodriguez-Oroz MC et al.
Brain 2005 Jun 23.
- 3 Okun MS et al.
Arch Neurol. 2005 Aug;62(8):1250-5.
- 4 Peppe A et al. And P.Mazzone
J Neurosurg 2004; 101: 195-200.
- 5 Minguez-Castellanos A et al.
J Neurol Neurosurg Psych 2005; 76: 34-9.
- 6 Anderson VC et al.
Arch Neurol 2005; 62: 554-60.
- 7 Mazzone P.:
3P Maranello Stereotactic System.
Eur Medicophys.2001
- 8 Mazzone P.
J Neurosurg Sci. 2003 Mar;47(1 Suppl 1):8-11
- 9 Mazzone P.
J Neurosurg Sci. 2003 Mar;47(1):47-51.
- 10 Mazzone P et al.
Neuromodulation 2005; 8: 1-6.
- 11 Mazzone P et al.
Neuromodulation 2006; 9:3, 221 – 228.
- 12 Mazzone P. et al.:
DBS in Movement Disorders: Where are we going?
Proc. of 14th WSSFN Congress, Rome Italy,
Monduzzi Eds., June 2005.
- 13 Mazzone P. et al.:
Neuroreport 2005 Nov 28;16 (17):1877 – 81.
- 14 Mazzone P. et al.
Multiple and Unconventional targets.
Biennal Meeting of ASSFN June 2006.
- 15 Mazzone P. et al.
New arch less stereotactic device.
Biennal Meeting of ASSFN June 2006.

- 16 Stefani A et al. and Mazzone P.
Ann Neurol 2005; 57: 448-52.
- 17 Mazzone P. et al:
Proceed. ESSFN Congress Copenhagen, 1999.
- 18 Mazzone P. et al:
Proceed. INS Congress Luzern, 1998.
- 19 Insola A. et al:
Acta Neurochir. vol 148, n.10, 2006.
- 20 Della Marca G. et al and Mazzone P.:
Sleep Recordings from Pedunculopontine Nucleus (PPN) in Humans.
Acta Neurochir. 2006, pp. XIX
- 21 Mazzone P. et al:
Sleep Recordings, Blink and H - Reflex modifications
during Pedunculopontine Nucleus (PPN) DBS in Humans.
Rev. Arg. Neurochir. n. 20, Suppl. 1, 555, 2006.

ASPETTI CLINICI E TERAPEUTICI DELLE ALLUCINAZIONI

Giuseppe Meco, Alfonso Rubino, Natalia Caravona

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

Epidemiologia

Sono ben note le manifestazioni di tipo psicotico (delirio, psicosi confusionale, illusioni, allucinazioni) che possono complicare le terapie a lungo termine della malattia di Parkinson (Poewe, 2003; Schrag, 2004).

I disturbi di natura psicotica, intesi nel loro insieme, compaiono nei pazienti affetti da malattia di Parkinson (PD), con una frequenza globale media di circa il 33-39%, ma il range è molto ampio ed è compreso tra il 7 ed il 60%, a seconda degli autori (Torta et al. 2001). La notevole variabilità delle percentuali di incidenza riportate dai vari studi riflette, per altro, la mancata definizione di quadri sindromici di riferimento validi per tutti gli autori, tali da designare sempre gli stessi tipi di fenomeni.

All'interno di questi quadri di tipo psicotico i vari autori sono in genere concordi nel riferire il fenomeno dispercettivo di tipo allucinatorio come il più frequente (75%), insieme a stati confusionali (75%) e disturbi dei contenuti del pensiero con i caratteri di delirio (25%). Tutti questi quadri possono verificarsi sia in pazienti in trattamento con soli farmaci ad azione dopaminergica (L-dopa e agonisti recettoriali), sia in pazienti che assumono anticolinergici, sia in quelli con schema terapeutico misto.

E' però osservazione clinica comune che i disturbi più specificamente di tipo psicotico - idee deliranti, fenomeni allucinatori, illusioni - colpiscono soprattutto i pazienti trattati con farmaci dopaminergici, mentre gli stati confusionali possono essere di volta in volta ascritti a dopaminoagonisti (DA), ad anticolinergici, nonché a svariati fattori ed eventi aspecifici quali cambiamenti "sensu lato" di terapia, disidratazione, malattie infettive intercorrenti, ecc.

Difficile in tali casi districarsi tra condizioni predisponenti, come l'età senile, già di per sé a rischio, e la malattia di Parkinson, con tutto il suo corredo di lesioni degenerative extranigrostriatali.

Uno studio recente (Poewe 2003) riporta le allucinazioni visive nel 40% di pazienti PD in stadio avanzato; l'autore inoltre evidenzia come le allucinazioni visive siano un fattore di rischio per il successivo sviluppo di demenza.

Dalla analisi della letteratura emergono quali fattori di rischio per lo sviluppo di allucinazioni nella malattia di Parkinson: il deterioramento mentale, l'età avanzata, una storia pregressa di patologie psichiatriche, l'ipertensione arteriosa e la vasculopatia cerebrale.

Aspetti clinici

E' piuttosto complesso inquadrare clinicamente i disturbi di tipo dispercettivo in presenza di sensorio integro nei pazienti affetti da malattia di Parkinson.

La reale incidenza del fenomeno allucinatorio "strictu sensu" nei parkinsoniani trattati è verosimilmente sovrastimata, per la mancata distinzione da parte di molti autori tra fenomeni dispercettivi in assenza di oggetto o "allucinazioni" e fenomeni dispercettivi in presenza di oggetto o "illusioni".

Infatti, manifestazioni illusionali possono comparire e coesistere in questi pazienti, come descritto già negli anni venti da Lhermitte che le definì "allucinosi peduncolari", intendendo con questo termine la visione da parte del paziente di animali, fantocci o per-

sone in movimento, in ambienti bui o in condizioni di scarsa luminosità e con il risparmio, solitamente, della consapevolezza critica del fenomeno (Torta et al. 2001).

Molti sono gli autori che hanno focalizzato la propria attenzione sul sintomo strettamente allucinatorio nei pazienti PD.

Un aspetto che trova conferma in tutti gli autori è che le allucinazioni sono di tipo prevalentemente visivo con un'incidenza nettamente più alta rispetto a quelle uditive o miste o di altro tipo (61,3% visive, 9,7% uditive in Moscovitz et al., 1978; 97% visive in Rondot et al., 1984; 83% visive, 4,3% uditive in Presthus, 1980; 99% visive, 1% uditive in Meco et al., 1990).

Per quanto riguarda i contenuti, Moscovitz e Klawans (1978) parlano di allucinazioni caratterizzate da "vissuti del passato del paziente, oltre che da oggetti o figure animate".

Nello studio i contenuti vengono suddivisi in "Pure formed animate" e "Inanimated objects". Gli animali più comuni sono cani, gatti, serpenti, topi, insetti, uccelli.

Gli oggetti inanimati sono rappresentati più spesso da alberi e rocce.

Le reazioni a questi fenomeni vengono analizzate da Rondot et al. in uno studio del 1984: "Alcuni riconoscono queste esperienze con difficoltà, sono turbati da questo disturbo inconsueto e cercano di nascondere".

Altri ne parlano senza difficoltà e senza ansia, analizzandoli e considerandoli come fenomeni esterni".

Gli autori in tal modo accennano al tema, delicato e poco indagato nella letteratura, della presenza o meno di critica del fenomeno allucinatorio.

Per ciò che riguarda i rapporti tra comparsa di fenomeni dispercettivi e funzioni neuropsicologiche nei pazienti PD, Wilson et al. (1986) hanno rilevato prestazioni cognitive significativamente inferiori nei pazienti con allucinazioni in atto, rispetto a pazienti che non avevano mai presentato allucinazioni o con storia di pregresse allucinazioni.

In uno studio di Meco et al. (1990) è stata riscontrata la presenza di allucinazioni in 27 pazienti parkinsoniani su 304 (8,9%).

Questi ultimi sono stati sottoposti ad una scala neuropsicologica di screening (Minimal Mental State Examination, M.M.S.E.) per individuare i soggetti con deficit cognitivi grossolani (punteggio inferiore a 18; 36% del totale) e ad una batteria neuropsicologica, la Luria Nebraska Neuropsychological Battery (L.N.N.B.), dotata di scale di funzione, localizzazione e lateralizzazione.

I risultati non sembrano mostrare peculiari configurazioni del profilo cognitivo nei pazienti con allucinazioni pregresse (ma non in atto), rispetto ad un gruppo di controllo di pazienti PD che non hanno mai presentato questo tipo di sintomatologia.

Per quanto concerne il sintomo strettamente allucinatorio appare interessante la segnalazione da parte di Glantz et al. (1986), di caratteristici aspetti comportamentali premorbosi rilevati in parkinsoniani mediante la scala di personalità (M.M.P.I.).

Gli autori hanno somministrato questa scala ad un gruppo di pazienti parkinsoniani e, seguendoli poi clinicamente per 4 anni, li hanno suddivisi in un gruppo che durante il follow-up ha sviluppato allucinazioni ed un gruppo che non ne ha sviluppate (nonostante il trattamento con L-dopa).

I primi hanno manifestato, rispetto ai secondi, già in fase premorbosa, significative alterazioni nelle scale di ipocondria, psicoastenìa, schizofrenia.

Nel già citato studio di Meco et al. (1990 b), se da una parte non si sono evidenziate peculiari connotazioni del profilo cognitivo mediante Luria-Nebraska, dall'altra sono emerse differenze statisticamente significative al test M.M.P.I.

Infatti, pazienti parkinsoniani con pregresse allucinazioni, confrontati con un gruppo di controllo omogeneo per età, scolarità, anni di malattia, entità della sintomatologia extrapiramidale e terapia, hanno mostrato significative alterazioni alle scale di schizofrenia, ipocondria, isteria, ipomania.

Fisiopatogenesi

I meccanismi fisiopatogenetici che sottendono ai disturbi di tipo psichiatrico in corso di terapia antiparkinsoniana non sono ancora chiariti.

Si è ipotizzato un coinvolgimento del sistema colinergico nella genesi della demenza in

pazienti parkinsoniani e di disturbi cognitivi e confusionali in parkinsoniani trattati con anticolinergici.

Per quanto riguarda la patogenesi dei disturbi psicotici in pazienti affetti da malattia di Parkinson sotto terapia dopaminergica, nel corso degli anni sono state avanzate diverse ipotesi che illustriamo di seguito:

1. Ipotesi dopaminergica

Il ruolo di una iperfunzione dopaminergica, verosimilmente a livello del sistema mesolimbico, viene suggerita dalla ben nota azione antipsicotica di farmaci capaci di bloccare selettivamente il recettore della dopamina.

Per di più è noto che la cronica somministrazione di sostanze dopaminoagoniste, come la D-anfetamina, la bromocriptina e la L-dopa, possono indurre una ipersensibilità dose dipendente a successive stimolazioni dopaminergiche.

È possibile pertanto immaginare che una simile ipersensibilità recettoriale si verifichi nell'ambito del sistema mesolimbico in pazienti in trattamento cronico con L-Dopa (ipotesi del meccanismo ad innesco "Kindling" di Moscovitz e Klawans, 1978).

I dati recenti, estrapolati dagli studi sull'azione degli antipsicotici atipici, mostrano che in pazienti parkinsoniani trattati cronicamente con farmaci ad azione dopaminergica si può instaurare una ipersensibilità dei recettori DA, soprattutto D3 e D4, nelle aree limbiche.

La stimolazione di questi recettori potrebbe essere responsabile dell'insorgenza dei sintomi psicotici (infatti farmaci D4-antagonisti, come clozapina ed olanzapina, sono efficaci per la risoluzione di questi quadri sintomatologici).

2. Ipotesi serotoninergica

È stato ipotizzato che i disturbi psicotici nei parkinsoniani trattati con L-Dopa siano la conseguenza di un'alterazione del metabolismo della serotonina, come suggerito dalla diminuzione della concentrazione di tale mediatore nel liquor di questi pazienti.

Tre sono i meccanismi storicamente considerati:

- a) interferenza dell' L-dopa, a livello recettoriale, sull' "uptake" dell'L-triptofano;
- b) competizione, per l'enzima decarbossilasi, della L-dopa con il 5HT e conseguente riduzione della sintesi di serotonina;
- c) azione della L-dopa come falso neurotrasmettitore direttamente sui recettori serotoninergici.

Ciononostante, per quanto concerne la fisiopatogenesi dei disturbi psicotici ed allucinatori da lisuride, Horowski (1986) tende a privilegiare l'ipotesi di una sovrastimolazione di sistemi dopaminergici, rispetto ad un'azione LSD-simile sui sistemi serotoninergici.

È stato comunque proposto da diversi Autori un "management" terapeutico mediante la somministrazione di L-triptofano, al fine di ripristinare un corretto metabolismo della serotonina, ma i risultati sono stati contrastanti.

La letteratura recente considera che la somministrazione cronica di farmaci dopaminergici può anche interferire con il metabolismo serotoninergico, con ipersensibilità dei recettori 5HT3 (infatti, bloccanti 5HT3 come l'ondansetron risultano efficaci nelle allucinazioni da l-dopa).

Terapia

In corso di terapie antiparkinsoniane, fenomeni allucinatori di notevole entità, frequentemente associati a stato confusionale, rendono necessaria una riduzione o, a volte, una sospensione graduale dei farmaci stessi; una brusca sospensione è da evitare per la possibile insorgenza di iperpiressia, potenzialmente fatale.

Se la comparsa dei sintomi è acuta, bisogna effettuare esami clinico-strumentali (es. ematochimici, TC, RMN encefalo, EEG) per escludere patologie concomitanti quali neoplasie ed ischemie cerebrali, infezioni urinarie e respiratorie, alterazioni metaboli-

che, squilibri idro-elettrolitici.

Nei pazienti in cui è stata esclusa una causa scatenante, si ritiene che i disturbi comportamentali siano indotti dalla terapia antiparkinsoniana; in questo caso si può optare per una riduzione del dosaggio di farmaci anti-parkinsoniani o per la somministrazione di neurolettici atipici.

La riduzione (fino alla sospensione) del dosaggio dei farmaci antiparkinsoniani induce un miglioramento dei sintomi allucinatori a fronte, però, di un peggioramento dei sintomi motori.

Bisogna trovare, quindi, un compromesso tra miglioramento dei disturbi comportamentali e peggioramento dei sintomi motori.

Una strategia proposta è quella di sospendere prima tutti i farmaci antiparkinsoniani diversi dalla L-dopa (anticolinergici, amantadina, selegilina, inibitori COMT, DA) e, successivamente, dopo aver valutato lo stato clinico del paziente, ottimizzare il dosaggio di L-dopa.

Nei pazienti in monoterapia con DA, se i sintomi persistono dopo la riduzione dei farmaci, si può arrivare fino alla sospensione e alla sostituzione con bassi dosaggi di L-dopa.

Nei casi in cui si verifica una persistenza dei sintomi psicotici, nonostante l'ottimizzazione della terapia dopaminergica, è necessaria l'utilizzazione di farmaci neurolettici atipici (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone) caratterizzati da una bassa incidenza di effetti collaterali extrapiramidali.

Il razionale dell'impiego di questi farmaci è legato alla diversa interazione funzionale tra vie serotoninergiche e dopaminergiche:

- a livello frontale e nigrostriatale la serotonina determina una inibizione del tono dopaminergico, quindi il blocco dei recettori serotoninergici da parte degli antipsicotici atipici determina un miglioramento dei sintomi cognitivi e dell'affettività, con minimi effetti extrapiramidali per il blocco nigrostriatale;
- a livello mesolimbico la serotonina ha un'azione facilitatoria sulla dopamina, quindi il blocco dei recettori 5HT₂ da parte dei neurolettici atipici esercita un'azione di riduzione del tono dopaminergico con miglioramento della sintomatologia psicotica-allucinatoria.

Clozapina

È il primo degli antipsicotici atipici introdotti in commercio e presenta un profilo molto interessante, caratterizzato dal blocco dei recettori colinergici, serotoninergici (5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₆, 5HT₇), ma soprattutto dei recettori dopaminergici D₁ ed in particolare D₃ e D₄, localizzati principalmente a livello delle strutture mesolimbiche.

L'efficacia della clozapina è dimostrata da molti studi in aperto e caso-controllo.

Due studi randomizzati, multicentrici, controllati, doppio cieco vs placebo (Parkinson Study Group e French Clozapine Parkinson Study Group, 1999) hanno mostrato l'efficacia e la sicurezza della clozapina a basse dosi nella terapia delle psicosi nella malattia di Parkinson; in entrambi gli studi è stato rilevato anche un miglioramento del tremore.

A dosaggi variabili tra 6,25 e 50 mg, la clozapina mostra un buon controllo dei sintomi psicotici, con minimi peggioramenti del quadro extrapiramidale. Il limite di questo farmaco è la potenziale tossicità ematologica, soprattutto nei primi 4 mesi.

Nell'1-2% dei pazienti si può verificare agranulocitosi e, quindi, è necessario un controllo settimanale dell'emocromo nelle prime 18 settimane; in seguito sono sufficienti controlli mensili.

Gli effetti collaterali più frequenti sono: scialorrea, sedazione, delirium, ipotensione ortostatica, incremento ponderale, raramente ipertermia e tachicardia; questi effetti tendono a scomparire con la riduzione del dosaggio.

La clozapina è, pertanto, considerata uno dei farmaci di scelta nelle psicosi dopaminergiche.

Olanzapina

Ha un profilo simile alla clozapina (blocco sia dei recettori 5HT₂ che dei D₃-D₄); il dosaggio più efficace è quello compreso tra 2.5 mg e 10-15 mg.

Tutti gli studi effettuati ne hanno dimostrato la validità, ma alcuni autori hanno segnalato anche un possibile peggioramento dei sintomi motori.

Il vantaggio più significativo è la mancanza di tossicità ematologica.

Può essere quindi utilizzato con successo a bassi dosaggi, valutandone costantemente l'impatto sulla sintomatologia motoria.

Quetiapina

Blocca i recettori 5HT₂ e i recettori D₁, D₂ e D₄.

Dai vari studi effettuati in aperto, risulta efficace a dosaggi variabili tra 25 e 800 mg (spesso necessita di alti dosaggi).

La maggior parte degli studi non ha rilevato un impatto significativo sui sintomi extrapiramidali, anche se alcuni autori hanno notato un minimo peggioramento degli stessi.

Alcuni studi hanno mostrato un miglioramento dei sintomi cognitivi. Attualmente è considerato il farmaco di scelta.

Risperidone

Caratterizzato dal blocco 5HT₂ e D₂, si è mostrato efficace, in studi in aperto, nel controllare i disturbi comportamentali.

È stato utilizzato a dosaggi variabili tra 0.5 e 4 mg.

La maggior parte degli autori hanno segnalato un peggioramento dei sintomi extrapiramidali, dose dipendente.

Il risperidone può essere utilizzato, quindi, a dosaggi molto bassi (0.25-1 mg); è da considerare un farmaco di seconda scelta nei disturbi comportamentali dei pazienti parkinsoniani.

Alcuni studi hanno mostrato un effetto positivo sulle allucinazioni da L-dopa degli inibitori dell'acetilcolinesterasi, in particolare della Rivastigmina.

Nuovi neurolettici atipici, potenzialmente utili nel trattamento delle psicosi nella malattia di Parkinson, sono l'Aripiprazolo e lo Ziprasidone

Sulla base della revisione dei dati presenti attualmente in letteratura, alcuni autori hanno proposto di considerare la Quetiapina come farmaco di prima scelta, seguito dalla Clozapina (che determina un minor peggioramento dei sintomi extrapiramidali, ma che possiede una tossicità ematologica), quindi dalla Olanzapina e infine dal Risperidone

BIBLIOGRAFIA

- Horowski R. (1986):
Psychiatric side-effects of high-dose lisuride therapy in parkinsonism.
Lancet (Aug) ii, 510.
- Klein C, Gordon J, Pollack LRabey JM (2003):
Clozapine in Parkinson's disease psychosis:-5-years follow-up review.
Clin Neuropharmacol 26(1), 8-11
- Marsh L, Lykestos C, Reich SG (2001):
Olanzapine for the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease
and dementia.
Psychosomatics 42(6), 477-81
- Meco G., Bonifati V., Cusimano G., Fabrizio E., Vanacore N. (1990):
Hallucination in Parkinson's disease: neuropsychological study. Ita.
J. Neurol. Sci., 11, 373-379.
- Moskowitz C., Hamilton M., Klawans H.D. (1978):
Levodopa induced psychosis: A Kindling Phenomenon. Am.
J. Psychiatry, 135, 6, 669-675.
- Poewe W.(2003):
Psychosis in Parkinson's disease.
Mov Disord 18(suppl6) S 80-7
- Presthus J. (1980):
Psychiatric side-effects occurring in Parkinsonism during long-term treatment
with levodopa alone and in combination with other drugs.
In: Parkinson's disease – Current Progress, Problems and Management.
Elsevier/North Holland Biomedical Press, 255-269.
- Reading PJ, Luce AK, McKeith IG (2001):
Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment:
preliminary findings from an open trial.
Mov Disord 16(6) 1171-4.
- Rondot P., De Recondo J., Coignet A., Ziegler M. (1984):
Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-Dopa.
In: Hassler R.G., Christ J.F (Eds.): Advances in Neurology. Raven Press,
New York, vol. 40, 259-269.
- Schrag A. (2004):
Psychiatric aspects of Parkinson's disease.
An update. J Neurol. 251:795-804.
- Torta R., Keller R., Rota E., Bergamasco B.(2001):
Disturbi psicotici nella Malattia di Parkinson.
Momento Medico; Luglio: 2-19.
- Wilson R.S., Tanner C.M., Weingarten R., Goetz C.G. (1986):
Hallucinations in Parkinson's disease.
Neurology, 36 (suppl. 1), 216.

Wolters EC(2001):
Intrinsic and extrinsic psychosis in Parkinson's disease.
J Neurol 248 suppl 3 III 22-7

FISIOPATOLOGIA DELLE ALLUCINAZIONI

Marco Onofri, Sara Varanese, Francesca Anzellotti, Anna Lisa Luciano, Anna D'Andreagiovanni, Laura Bonanni, Astrid Thomas

*Dipartimento di Oncologia e Neuroscienze,
Neurofisiopatologia, Università "G.D'Annunzio" Chieti-Pescara*

Introduzione

Una recente review [1] ha proposto un nuovo modello integrativo per l'origine delle Allucinazioni Visive (AV) nella Malattia di Parkinson (PD).

Questo modello suggerisce che le AV croniche potrebbero riflettere una percezione interna/esterna disturbata, dipendente da deterioramento visivo e da disfunzione del sistema di controllo per il sonno con movimenti rapidi degli occhi (REM).

Il nuovo modello destituisce parzialmente la precedente ipotesi che la AV potrebbero dipendere da una iperattività dei recettori dopaminergici mesolimbici, attraverso un meccanismo simile a quello usato per spiegare i sintomi positivi della schizofrenia [2-4]. La review sottolinea studi che mostrano che la dose e la durata della terapia dopaminergica non sono fattori di rischio maggiori per allucinazioni [1,5] a che le AV non sono precipitate né semplicemente correlate ad alti livelli di L-Dopa o a improvvisi cambiamenti nei suoi livelli plasmatici.

Un recente studio di follow-up a breve termine [6] e uno studio di prevalenza [7] confermano che i fattori indipendenti che predicano le AV in pazienti con PD non sono aumentati dalla terapia dopaminergica ma dai disordini del sonno e dai disturbi visivi. Di conseguenza piuttosto che spiegare le AV con un meccanismo che coinvolga la via mesolimbica, le più recenti scoperte ed ipotesi si focalizzano sul danno visivo, che probabilmente riflette una disfunzione dopaminergica retinica, e su anomalie sonno/vigilanza, che probabilmente riflettono del sistema ponto-genicolo-occipitale che regola il sonno REM.

La review che propone il nuovo modello integrativo, pubblicata dopo che abbiamo presentato al meeting sui Disturbi Mentali nella Malattia di Parkinson i nostri due studi sulle origini separate delle AN nella PD, ci ha sollecitato a riesaminare in questo articolo le nostre scoperte.

1.1. Anomalie visive in PD

Molti studi precedenti hanno riportato anomalie dei pattern degli elettroretinogrammi (ERGs) e dei potenziali evocati visivi (PEV) e anomalie della percezione visiva nei pazienti affetti da PD [8,11,14-16].

Modelli sperimentali con animali trattati con MPTP o bloccanti o depletori della dopamina confermano gli effetti sul sistema visivo [10,12,13].

Un deficit primario dei circuiti dopaminergici retinici si verifica in PD e inclusioni eosinofili e che si colorano all'ubiquitina possono essere trovate nella retina [13-15,17,18]. Le anomalie visive sono attribuite a disfunzione delle cellule dopaminergiche retiniche (cellule amacrine e interplexiformi).

Le anomalie visive causano le modificazioni in ERG e PEV.

In pazienti con PD, gli ERG hanno ampiezze più piccole e i PEV hanno latenze aumentate.

Queste alterazioni dipendono in maniera specifica dalla frequenza spaziale e dal con-

trasto [9,11,12,19] degli stimoli visivi.

La disfunzione dopaminergica retinica altera la percezione della frequenza spaziale caratteristica delle immagine percepite e riduce l'informazione significativa per il processing visivo centrale: dettagli più fini degli stimoli visivi sono indistinguibili e la discriminazione del contrasto e del colore [20] è ridotta.

Abbastanza stranamente, solo due studi [19,16], hanno indagato la relazione tra le anomalie visive e le allucinazioni visive.

Sia le alterazioni degli ERG sia quelle dei PEV si normalizzano nei pazienti che ricevono L-Dopa o apomorfina [10-12,14,21], e cambiano nel tempo in parallelo con gli stati "on" e "off".

La percezione visiva, come anche l'ampiezza e la latenza degli ERG e dei PEV migliorano quando il paziente entra in stato "on".

Di conseguenza nei pazienti che ricevono adeguate dosi di L-Dopa o dopaminoagonisti (DA), gli ERG e i PEV tornano quasi normali mentre in pazienti in "off" terapia diventano anormali.

Un modello adatto per includere il sistema dopaminergico retinico tra le possibili cause di AV in PD dovrebbe spiegare perché i difetti visivi e le anomalie ERG- PEV si normalizzano dopo che il paziente riceve terapia dopaminergica mentre le AV sembrano essere prevalenti in pazienti in trattamento cronico [22-24].

Sebbene studi pubblicati oltre un secolo fa descrivevano allucinazioni in pazienti non trattati [25,26], questa eventualità non ha mai raggiunto un consenso [27].

Le allucinazioni sono per lo più riportate dopo il primo tentativo terapeutico nel PD [28-32] e la precoce comparsa di allucinazione è stata collegata alla terapia dopaminergica [33-35].

2. Disfunzione del sonno REM e A V

Molti studi hanno postulato legami tra AV e disturbi del sonno.

Moskowitz et al, hanno suggerito che il sogno alterato è il primo step in una cascata di eventi che porta alla psicosi indotta dal farmaco, attraverso un meccanismo coinvolgente il kindling farmacologico [36].

Il kindling farmacologico sembra ora controverso, mentre il sogno alterato e il sonno frammentato [37,38] sono stati più recentemente considerati fattori predittivi o coincidenti per l'insorgenza di allucinazioni indotte dal trattamento.

Più tardi molte linee di evidenza stabiliscono un legame tra le AV e il REM sleep behaviour disorder (RBD) che consiste nella perdita della normale inibizione muscolare durante il sonno REM e recita del sogno [39-41].

Comella et al. [42] hanno suggerito che le AV indotte dal trattamento rappresentano un'intrusione del sonno REM nella veglia, e questa ipotesi delle AV come un fenomeno di overflow del sogno è stata supportata da numerosi successivi studi [23,43-45].

Solo uno studio ha suggerito una correlazione di RBD con trattamento con L-Dopa o DA [42]. RBD è soprattutto descritto nelle sinucleinopatie, come la Malattia a corpi di Lewy (LBD) e l'Atrofia Multisistemica (MSA), indipendentemente dal trattamento, e compare anche nel disordine post traumatico da stress o durante il trattamento con antidepressivi triciclici [46].

Uno studio ha attribuito RBD alle alterazioni dei nuclei colinergici pontini [23], e un altro ha suggerito che gioca un ruolo la disfunzione dell'attività noradrenergica [43].

3. Studio prospettico sull'insorgenza di AV, anomalie PEV, RBD

Questo studio è cominciato nel 1994, e i risultati parziali sono stati pubblicati nel 2002 [47].

Inizialmente abbiamo selezionato 166 pazienti (72 PD de novo).

Quando lo studio è finito, 8 anni dopo l'inizio, 80 pazienti sono stati considerati affetti da

PD idiopatico perché, nonostante la comparsa del fenomeno del "wearing-off" o altri simili, ancora traevano beneficio dalle terapie dopaminomimetiche, che erano state aumentate di 1.5-3 volte rispetto alla quantità somministrata all'inizio dello studio, le funzioni cognitive e comportamentali non si erano modificate (il punteggio MMSE era 26.8 ± 1.1 al basale, 25.4 ± 0.9 alla fine dello studio), e il tremore era una caratteristica consistente, seppur variabile, nei periodi "off".

I pazienti sono stati selezionati secondo questi criteri.

Questi criteri di selezione sono stati usati per ridurre il rischio di reclutare pazienti con caratteristiche preminenti di LBD.

Tutti i pazienti sono stati studiati con PEV e polisonnografia (PSG) e hanno risposto a questionari sul sonno e sulle allucinazioni, per valutare la possibile correlazione con l'inizio o la severità delle allucinazioni.

ERG, PSG, e sensibilità al contrasto dei PEV sono stati valutati secondo i metodi descritti in dettaglio altrove [11,45,47,48]: i pazienti si sono sottoposti a registrazione elettrofisiologica all'inizio dello studio, 52 pazienti prima che cominciasse il trattamento e gli altri 24 ore dopo l'ultima assunzione di L-Dopa, DA o anticolinergico.

All'inizio dello studio pazienti e familiari sono stati interrogati sul loro comportamento del sonno e sull'anamnesi del sonno con semplice questionario sul sonno, rispettando i criteri minimi ICSD (1997) per RBD in accordo con quanto riferito dal coniuge [42].

Il questionario è stato proposto ai pazienti e ai familiari e valuta items come qualità del sonno, farmaci, vocalizzazioni, movimenti durante il sonno, incubi, recita del sogno, allucinazioni al risveglio da incubi e frequenza dei movimenti durante il sonno.

Un altro questionario, parte dell'esame [49], è stato usato per chiedere a pazienti e familiari di possibili allucinazioni e del tipo di allucinazioni.

I questionari sono stati somministrati una volta all'anno fino alla fine dello studio. I pazienti si sono sottoposti a PSG in sonno notturno anche se i questionari sul sonno identificavano un sospetto RBD e ancora alla fine dello studio.

Tutti i pazienti sono stati valutati all'inizio dello studio con la scala Hoehn/Yahr [50], UPDRS [51] e MMSE [52].

La dose totale di L-Dopa è stata comparata con altre variabili; per i DA è stata calcolata una dose equivalente 10 mg di bromocriptina=1 mg di pergolide, 1 mg di pramipexolo, 4 mg di ropinirolo, 1.5 mg di cabergolina.

Differenze sistematiche tra pazienti allucinatori/non allucinatori sono state valutate usando il χ^2 test.

Il test di Mantel Haenszel per le associazioni lineari, e il test esatto di Fisher.

Fattori indipendentemente associati con lo stato allucinatorio sono stati identificati usando modelli di regressione logistica (CATMOD Procedure).

Per mostrare il ruolo che giocano le anomalie visive nello sviluppo dello stato allucinatorio, abbiamo inserito la variabile anomalie visive nel modello logistico, anche se l'analisi univariata raggiungeva un valore p maggiore di 0.10.

Il modello logistico saturato conteneva anche sesso ed età.

Odds Ratio Corretto (O:R) e l'intervallo di confidenza del 95% sono stati calcolati dai coefficienti stimati nel modello.

Per valutare il modello gerarchicamente migliore, il Conditional Maximum Likelihood Ratio (CMLR) è stato determinato, con o senza interazione tra i fattori predittivi principali.

Il test χ^2 goodness of fit di Hosmer-Lemeshow (8df) è stato utilizzato come test di bontà.

Il questionario su RBD è stato validato rispetto alle registrazioni PSG: tutti i pazienti classificati come affetti da RBD dal questionario avevano evidenza PDG di RBD, solo 2 pazienti classificati come non affetti da RBD dal questionario avevano 1 o 2 episodi di RBD documentati dalla PDG (sensibilità 100%, specificità 96,3%).

Secondo la scala Hoehn/Yahr al basale 44 pazienti erano in stadio 1, 14 pazienti in stadio 1.5, 10 pazienti in stadio 2, 12 pazienti in stadio 2.5. Dopo 8 anni lo stadio della stessa popolazione era il seguente: 20 pazienti in stadio 2, 14 pazienti in stadio 2.5, 39 pazienti in stadio 3 e 7 pazienti in stadio 4.

Al basale, 28 pazienti avevano avuto anomalie visive.

Nella maggior parte dei pazienti, il trattamento dopaminergico cronico ha ridotto le anomalie visive entro limiti normali.

A 3 e 6 anni le anomalie visive erano meno frequenti che al basale, mentre la prevalenza del RBD aumentata.

La regressione lineare delle latenze e ampiezze PEV vs. la durata e lo stadio della PD non hanno raggiunto significatività statistica.

La prevalenza delle allucinazioni era al di sotto del 40% in entrambi i gruppi di pazienti, con e senza anomalie visive (χ^2 n.s.).

Durante il follow up 27 pazienti sono stati classificati come clinicamente affetti da RBD (questionari e PSG).

All'ultima visita solo 4 pazienti che descrivevano allucinazioni sono stati classificati tra i normali sleepers (53) mentre 27 pazienti PD avevano RBD e allucinazioni indipendentemente dall'età e dal sesso.

L'incidenza di allucinazioni era più alta in pazienti in stadio 3 e 4 che in pazienti in altri stadi di malattia ma la differenza non è statisticamente significativa ($p < 0.6$).

CMLR ha mostrato che la presenza di RBD era significativamente correlata e prediceva lo sviluppo di allucinazioni ($p < 0.001$) indipendentemente dal punteggio MMSE, dallo stadio Hoehn/Yahr e dalla valutazione UPDRS.

Il RBD non correlava con le anomalie visive ($p < 0,7$) né con le allucinazioni ($p < 0.2$).

RBD e allucinazioni sono state correlate con la quantità di DA somministrata: i pazienti che presentavano sia RBD che allucinazioni ricevevano 32 ± 6 mg/die equivalente di bromocriptina, mentre quelli che non avevano né RBD né allucinazioni ricevevano bromocriptina equivalente 11 ± 6 mg/die ($p < 0.001$).

L'incidenza di anomalie visive, RBD e allucinazioni negli 8 annidi follow up, la prevalenza di anomalie visive e RBD in pazienti che riportano allucinazioni durante lo studio, e l'analisi di regressione logistica tra RBD, anomalie visive e allucinazioni mostra che le anomalie visive non correlano né con il RBD né con le allucinazioni.

Il RBD è significativamente correlato con le allucinazioni indipendentemente dalla durata, dal sesso e dallo stadio di malattia ed è correlato con la dose di DA somministrata.

4. Allucinazioni visive e ambiente virtuale

Nonostante lo studio prospettico non abbia mostrato correlazioni tra le anomalie visive e le AV, i risultati di uno studio sperimentale hanno mostrato una relazione temporale tra anomalie PEV, AV e peggioramento della performance motoria.

Lo scopo originario dello studio era di valutare le funzioni esecutive, in un test di vita quotidiana dove i tempi e le strategie di planning potevano essere quantificate.

I pazienti PD sono stati collocati in un ambiente virtuale per restringere gli input sensitivi a soli input visivi.

L'esplorazione e il pointing time, l'evitamento di ostacoli sono stati valutati in ambiente virtuale che riproduceva situazioni della vita quotidiana (supermarket, palestra, cucina).

I pazienti si sono sottoposti ad una sessione di 35 minuti di esperienza di realtà virtuale in ognuno dei tre ambienti selezionati presentata da SONY Grasstron P1m-Ass-goggles con un Inter Trax 30 serial gyroscope cracker.

23 pazienti con PD idiopatico secondo i criteri UK Brain Bank (età media 65.3 ± 7.7 SD, durata di malattia 5.2 anni) e 15 pazienti con disordini neurologici non parkinsoniani (6 emiparesi post-ictali, 9 polineuriti), età media 67.1 ± 4.9 , senza storia di AV, si sono sottoposti a esplorazione virtuale nel primo pomeriggio, mentre ricevevano la loro abituale terapia.

In questa condizione sperimentale nessuno dei controlli aveva presentato fenomeni visivi dispercettivi.

Le funzioni esecutive differivano leggermente tra pazienti PD e controlli, ma 6 pazienti che presentavano fenomeni wearing-off descrivevano elementi visivi in realtà assenti dall'ambiente virtuale.

Questi sei pazienti fluttuatori si sono sottoposti a un secondo protocollo sperimentale: l'immersione nello stesso ambiente virtuale è stata ripetuta 4 volte a distanza di una set-

timana, al mattino presto dopo il sonno notturno, senza aver preso la dose del mattino alle settimane 2 e 4, e con la solita terapia del mattino alle settimane 1 e 3.

I PEV sono stati registrati in questi 6 pazienti prima e dopo l'inserimento nell'ambiente virtuale.

Tutti questi 6 pazienti in condizioni di privazione di farmaco a breve termine (settimane 2 e 4) descrivevano errate interpretazioni degli elementi presentati nell'ambiente esplorato, e riferivano immagini non incluse nel set virtuale.

Nessuna dispercezione visiva è stata sperimentata quando la dose del mattino era assunta normalmente (settimane 1 e 3).

Le illusioni visive o le allucinazioni consistevano in figure umane, animali e oggetti (per esempio persone in palestra, una pompa di gas in cucina) e apparivano 50-80 minuti dopo il risveglio, 5-15 minuti dopo la prima dose del mattino.

Duravano 3-25 sec ed erano accompagnate da deterioramento motorio, quindi mostrando che coincideva con la fine del beneficio del sonno.

Il punteggio Motorio della Unified Parkinson's Disease Rating Scale era 12 ± 3 prima della sessione di registrazione in ambiente virtuale.

La latenza dei PEV (a 2 cicli per degree grating, 15' arc grating width) era 116.4 ms prima della sessione di registrazione, e aumentata a 129.6 ms alla fine (un aumento di 7-38 ms).

Le allucinazioni visive comparivano quando scemava il beneficio del farmaco, per esempio nelle fasi "off" nel primo protocollo sperimentale o quando finiva il beneficio del sonno, nel secondo.

Il beneficio del sonno è attribuito al riempimento delle vescicole di dopamina durante il periodo notturno [53], il suo effetto dura non più di 4 ore, in accordo con il tempo di decadimento delle molecole di dopamina per vescicola e con il numero di vescicole rilasciate per minuto.

I nostri esperimenti con l'ambiente virtuale quindi mostrano che le esperienze visive presentano delle differenze nei pazienti in terapia on e off.

Il timing delle allucinazioni provocate dall'ambiente virtuale coincide con il timing del deterioramento motorio e l'insorgenza di alterazioni PEV, riflettendo anomalie visive. 4 dei 6 pazienti hanno lamentato AV semplici o complesse nei 14-15 mesi di follow up dopo lo studio in ambiente virtuale.

L'inizio delle allucinazioni durante gli stati "off" e quando in cui finiva il beneficio del sonno mostra che nella MP, un certo tipo di AV è legata alla bassa attività dopaminergica.

5. Discussione

I due studi precedenti forniscono evidenza che i setting sperimentali possono mostrare differenze nell'insorgenza delle AV nella MP.

Un tipo di allucinazioni compare quando la stimolazione dopaminergica sta scendendo, è accompagnata da anomalie visive e coincide con il peggioramento dei sintomi motori.

Nei pazienti parkinsoniani che abbiamo studiato, le anomalie visive valutate con ERG, PEV e curve di sensibilità al contrasto correlano nel tempo con le fasi motorie on-off.

Il secondo tipo di allucinazioni dipende dalle anomalie visive ed è statisticamente correlato al RBD e al trattamento con DA, e diventa più evidente con la progressione della malattia.

I nostri due studi quindi supportano il recente modello integrativo di AV [1], mostrando che la via neuroanatomica ipotetica che sottende le AV dovrebbe essere integrata con i circuiti etnici dopaminergici e il sistema regolatore del sonno REM.

Il nuovo modello integrativo [1] già speculava sui vari possibili meccanismi che sottendono l'origine dell'allucinazione.

Di conseguenza abbiamo omissso ulteriori ipotesi esplicative nella nostra discussione, che si focalizza invece sulle caratteristiche fenomenologiche delle AV.

La maggior parte dei report descrive contenuti variegati delle allucinazioni, ogni dipen-

dente dalle esperienze aneddotiche dell'autore.

Varie descrizioni riportano oggetti inanimati (foglie sul muro)[23], figure animate (bambini che piangono)[23], figure di dimensioni normali [1,24,54,55], persone e animali in miniatura [22] (anche dette allucinazioni lillipuziane)[56], immagini della vita quotidiana [6,24,52], e immagini di programmi TV[24], tutte classificate come AV "strutturate". Tra le altre caratteristiche descritte ci sono immagini indefinite, non del tutto strutturate, che consistono nella sensazione di presenza (persone, angeli custodi)[24] anche dette allucinazioni fuoricampo [1,57], sensazioni di passaggio vicino al corpo (per lo più animali) [24], o illusioni semplici, che consistono in interpretazioni erranee di immagini, con sovrapposizione di tratti umanoidi o animali su oggetti inanimati. [1].

La sovrapposizione è ben rappresentata dai ritratti di un artista che presenta allucinazioni in MP[58].

Le allucinazioni sono descritte come statiche o cinetiche [24].

Vari investigatori descrivono comunemente insight conservato i.e. coscienza della non reale natura delle immagini [1, 24, 54, 59] ma spesso accompagnate da interazioni complesse con le allucinazioni, con il paziente parkinsoniano che invita a cena la presenza allucinatoria [23] o cerca di scansare il suo compagno di letto allucinatorio [55]. Sembra più facile quindi quali tipi di allucinazioni non sono descritti nella MP: la tassellopsia della allucinazioni da privazione visiva i.e. Sindrome di Charles Bonnet [60], le allucinazioni geometriche semplici dell'epilessia del lobo occipitale e dell'emicrania, palinopsia e poliopia, macro o micropsia, fenomeni considerati epilettici, non sono riportati, anche se uno dei nostri pazienti a letto aveva la sensazione che il suo corpo diventasse "immenso"[61].

La fenomenologia delle allucinazioni diventa più complessa quando i disturbi cognitivi non sono motivo di esclusione, e i limiti indefiniti di Malattia di Parkinson con Demenza (PDD) e LBD non sono definiti, con il paziente che interagisce con "demoni con facce scure che impugna una spada"[24] o che litiga con la presenza allucinatoria che molesta sua moglie [61].

Stati di confusione notturna con interazioni con le allucinazioni possono capitare con l'aspetto clinico di recita del sogno prolungata nel RBD.

Queste recite del sogno sono state chiamate in vario modo, per esempio come confusioni oniroidi [62] o agripnia agitata [63], o stato dissociato [64].

Le ultime definizioni non necessitano di registrazione PSG, mostrando l'assenza di normali pattern EEG del sonno.

Di conseguenza il primo concetto posto dalla nostra review è la necessità di separare le AV nei pazienti con deficit cognitivo e i pazienti senza deficit cognitivo.

Negli studi clinici che riportano le AV, i vari tipi di AV dovrebbero essere adeguatamente classificati, secondo la durata, il momento della giornata in cui compaiono (serotina, diurne, notturne), la relazione con il trattamento, la qualità (strutturate, non strutturate, oscure, stitiche, cinetiche), la persistenza quando l'attenzione si concentra sull'immagine allucinatoria, l'insight e il contenuto emotivo.

E infine, per migliorare l'approccio alle complicità della MP, dovrebbe essere riportato lo stato cognitivo.

Una semplice riferimento al tipo di AV potrebbe aiutare a separare le AV nella MP nelle due fondamentali sindromi allucinatorie visive della clinica neurologica.

La Sindrome di Charles Bonnet [65] e la Sindrome dell'Allucinosi Pedunculare[66].

La Sindrome di Charles Bonnet indica allucinazioni associate con significativa perdita della vista, come notato con la perdita della vista causata da cataratta, maculopatia e neuropatia ottica [67,68].

L'allucinosi pedunculare compare quando le lesioni coinvolgono uno dei peduncoli cerebrali e almeno due report [69,70] descrivono allucinazioni ed emiparkinson controlaterale alla lesione.

Specifiche tasselloscopie sono descritte nella Sindrome di Charles Bonnet[60]; le allucinazioni in questa sindrome sono tradizionalmente dette lillipuziane, ma come nella MP [1,5,24,55] è attualmente evidente [68] che alcune miniaturizzazioni compaiono solo in una minoranza dei pazienti.

Una caratteristica frequentemente riportata è la conservata coscienza della natura irreali delle allucinazioni.

Le allucinazioni peduncolari sono tipicamente complesse e vivide "sebbene l'insight è conservato e i pazienti riconoscano la natura irreali delle allucinazioni".

Il loro carattere vivido si dice abbia un profondo effetto [71] nell'indurre qualche interazione.

Le allucinazioni visive complesse con immagini strutturate e azioni cinetiche con insight conservato non sono descritte in entrambi le sindromi.

Sarebbe semplice separare le due sindromi come una dipendente da deprivazione visiva e disinibizione delle aree associative visive occipito-temporali [57] e le altre come "fatte del tessuto dei sogni", a causa della vicinanza con i centri regolatori del sonno REM.

La similitudine tra le fenomenologie delle due condizioni rende difficile ogni schematica applicazione alle allucinazioni visive nella MP.

Il tentativo di modello integrativo recentemente proposto [1], che comprende la comparsa di allucinazioni nel modello di Hobson degli stati mentali [71] ha il vantaggio di considerare la perdita della vista, la disfunzione REM e lo stato cognitivo nello stesso modello.

I nostri studi hanno mostrato che un'origine separata delle allucinazioni può, in alcuni casi, essere evidente.

BIBLIOGRAFIA

1. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT.
Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perception: focused review and a new integrative model.
Mov Disord 2005; 20(2): 130-140.
2. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE.
Procedural learning and neostriatal dysfunction in man,
Brain 1988;111:941-56.
3. Dolan RJ, Fletcher P, Frith CD et al.
Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia.
Nature 1995; 378(6553): 180-2.
4. Swerdlow NR, Koob GF.
Dopamine, schizophrenia, mania and depression toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function.
Behav Brain Res 1987;10:215-17.
5. Korczyn AD.
Hallucinations in Parkinson's Disease.
The Lancet 2001; 29:1031-2.
6. Doe de Maindreville A, Fénelon G, Mahieux F.
Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study.
Mov Disord 2005; 20(2): 212-17.
7. Merims D, Shabtai H, Korczyn AD, et al.
Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the development of hallucinations in Parkinson's disease.
J Neural Transm 2004; 111: 1477-53.
8. Bodis-Wollner I, Yahr MD.
Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's Disease.
Brain 1979;101:667-71.
9. Bodis-Wollner I, Mitra S, Bobak P, Guillory S, Mylin L.
Low frequency distortion in spatio-temporal threshold surface in Parkinson's Disease.
Invest Ophthalmol Visual Sci Suppl 1984;25:313.
10. Onofrij M., Bodis-Wollner I.
Dopaminergic deficiency causes delayed visual evoked potentials in rats.
Ann Neurol 1982;11:484-90.
11. Onofrij M, Ghilardi MF, Basciani M, Gambi D.
Visual evoked potentials in Parkinsonism and dopamine blockade reveal a stimulus-dependent dopamine function in humans.
J Neurol Neurosurg, Psychiatry 1986; 49:1150-9

12. Ghilardi MF, Bodis-Wollner I, Onofrj M, et al.
Spatial frequency-dependent abnormalities of the pattern electroretinogram and visual evoked potentials in a parkinsonian monkey model.
Brain 1988; 111: 131-149.
13. Ghilardi MF, Chung E, Bodis-Wollner I, et al.
Systemic 1-Methyl, 4-Phenyl, 1-2-3-6 tetrahydropyridine (MPTP) administration decreases retinal dopamine content in primates.
Life Sci. 1988; 43: 255-262.
14. Bodis-Wollner I, Onofrj M.
Systems diseases and VEP diagnosis in neurology: changes due to synaptic malfunction.
Annals of New York Academy of Sciences. 1982; 388: 327-348.
15. Bodis-Wollner I, Onofrj M.
Visual system in Parkinson's Disease.
In: *Advances in Neurology.*
Eds. Yarh MD, Bergmann KJ. 1986; 45: 323-327.
16. Matsui H, Udaka F, Tamura A, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, Kameyama M.
The relation between visual hallucinations and visual evoked potential in Parkinson's disease.
Clin Neuropharmacol 2005; 28(2): 79-82.
17. Harnois C, Di Paolo T.
Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease.
Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31: 2473-2475.
18. Maurage CA, Ruchoux MM, de Vos R, Surguchov A, Destee A.
Retinal involvement in dementia with Lewy bodies: a clue to hallucinations.
Ann Neurol 2003;54:542-7.
19. Diedrich NJ, Goetz CG, Raman R, Pappert EJ, Leurgans S, Piery V (1998)
Poor visual discrimination and visual hallucinations in Parkinson's Disease.
Clin Neuropharmacol 21(5):289-95
20. Pieri V, Diedrich NJ, Raman R, Goetz CG.
Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease.
J. Neurol Sci. 2000; 172: 7-11.
21. Büttner T, Müller T, Kuhn W.
Effects of apomorphine on visual functions in Parkinson's Disease.
J Neurol Transm 2000;107:87-94.
22. Graham JM, Grünewald RA, Sagar HJ.
Hallucinations in idiopathic Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997 Oct;63(4):434-40.
23. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, Agid Y.
Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis.
Neurology. 2000 Jul 25;55(2):281-8.
24. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M.
Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors.
Brain. 2000 Apr;123 (Pt 4):733-45.

25. Ball B
De l'insanité dans la paralysie agitante.
Encéphale 1882 ;2:22-32
26. Parant V.
La paralysie agitante examinée comme cause de folie:
Ann Med Psychol (Paris) 1883; 10:45-63
27. Williams D and Lees A.
Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease:
a retrospective autopsy study.
Lancet Neurol 2005; 4: 605-10.
28. Porteous HB, Ross DN.
Mental symptoms in parkinsonism following benzhexolhydrochloride therapy.
Br Med J 1956;2:138-40.
29. Celesia GG, Barr AN.
Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy.
Arch Neurol. 1970 Sep;23(3):193-200.
30. Damasio AR, Lobo-Antunes J, Macedo C.
Psychiatric aspects in Parkinsonism treated with L-dopa.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1971 Oct;34(5):502-7.
31. Sacks OW, Kohl MS, Messeloff CR, Schwatz WF.
Effects of levodopa in parkinsonian patients with dementia.
Neurology;1972, 22:516-519
32. Sweet RD, McDowell FH, Feigenson JS, Loranger AW, Goodell H.
Mental symptoms in Parkinson's disease during chronic treatment with levodopa.
Neurology. 1976 Apr;26(4):305-10.
33. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL.
Pharmacology of hallucinations induced by long term drug therapy:
Am J Psychiatry 1982;139:494-7
34. Rondot P, De Recondo J, Coignet A, Zeigler M.
Mental disorder in Parkinson's disease after treatment with L-dopa.
Adv Neurol 1984;40:259-69
35. Papapetropoulos S, Argyriou AA, Ellul J.
Factors associated with drug-induced visual hallucinations in Parkinson's disease.
J. Neurol 2005; 252(10):1223-8.
36. Moskovitz C, Moses H, Klawans HL.
Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon.
Am J Psychiatry 1978;135:669-75
37. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ.
Sleep disorders and sleep effect in Parkinson' disease.
Mov Dis 1990;5(4):280-5
38. Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, Raman R, Leurgans S.
Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena
in Parkinson's disease.
Mov Disord. 1999 Jan;14(1):117-21.

39. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW.
Chronic behavioural disorders of human REM sleep:
a new category of parasomnia.
Sleep 1986; 9:293-308.
40. Nomura T, Inoue Y, Mitani H, Kawahara R, Myake M, Nakashima K.
Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients
with Parkinson's disease.
Movement disorders 2003; 18(7): 812-17.
41. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, Terzaghi M,
Ossola M, Martignoni E, Moglia A, Nappi G.
Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep
behavior disorder in Parkinson's disease.
Movement disorders 2005 Nov;20(11):1439-48.
42. Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK.
Polysomnographic sleep measures in Parkinson's Disease patients
with treatment induced hallucinations.
Ann Neurol 1993; 34:710-4
43. Onofrj M, Luciano AL, Thomas A. et al.
Mirtazapine induces RBD in Parkinson.
Neurology 2003; 60: 113-115.
44. Takata K, Inoue Y, Hazama H, Fukuma E.
Night-time hypnopompic visual hallucinations related to REM sleep disorder.
Psychiatry Clin Neurosci. 1998 Apr;52(2):207-209.
45. Onofrj M, Luciano AL, Iacono D, Thomas A, Stocchi F, Papola F,
Adorno D, Di Mascio R.
HLA typing does not predict REM sleep behaviour disorder and hallucinations
in Parkinson's disease.
Mov Disord. 2003 Mar;18(3):337-40.
46. Husain AM, Miller PP, Carwile ST.
Rem sleep behavior disorder: potential relationship to post-traumatic
stress disorder.
J Clin Neurophysiol 2001 Mar; 18(2): 148-57.
47. Onofrj M, Thomas A, D'Andreamatteo G, Iacono D, Luciano AL, Di Rollo A,
Di Mascio R, Ballone E, Di Iorio A.
Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease:
8-year follow-up.
Neurol Sci. 2002 Sep; 23 Suppl 2:S91-4.
48. Onofrj M, Curatola L, Ferracci F, Fulgente T.
Narcolepsy associated with primary temporal lobe b-cells lymphoma
in a HLA DR2 negative subject.
J Neurol Neurosurg Psychiatr. 1992; 55: 852-853.
49. Present state examination (9th of interview schedule, May 1973)
MRC Social Psychiatry Unit, Medical research council 209-13
50. Hoehn MM, Yahr MD.
Parkinsonism: onset progression and mortality.
Neurology 1967;17:427-42.

51. Fahn S, Elton R, Members of UPDRS Development Committee (1987)
Unified Parkinson's Disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds)
Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2 Florham Park,
NJ. Macmillan Health Care Information 1987;153-63.
52. Folstein NF, Folstein SE, McHugh PR.
Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state
of patients for clinician.
J Psychiatry Res 1975;12:189-198M
53. De la Fuente-Fernández R , Schulzer M, Mak E, Calne DB, A. Jon Stoessl AJ.
Presynaptic mechanisms of motor fluctuations in Parkinson's disease:
a probabilistic model.
Brain 2004; 4: 888-99.
54. Barnes J, David AS.
Visual hallucinations in Parkinson's Disease: a review and phenomenological survey.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:727-33.
55. Onofrij M, Thomas A, Bonanni L, Iacono D, Gambi F.
Leucopenia induced by low dose clozapine in Parkinson's disease recedes shortly
after drug withdrawal.
(Review series) Psychiatry 2002;2:22-4.
56. Harper RW, Knothe BU.
Coloured Lilliputian hallucinations with amantadine.
Med J Aust. 1973 Mar 3;1(9):444-5.
57. Chan D, Rossor MN.
"-but who is that on the other side of you?"
Extracampine hallucinations revisited.
Lancet. 2002 Dec 21-28;360(9350):2064-6.
58. Ebersbach G.
An artist's view of drug-induced hallucinosis.
Mov Disord. 2003 Jul;18(7):833-4.
59. Poewe W.
Psychosis in Parkinson's disease.
Mov Disord. 2003 Sep;18 Suppl 6:S80-7.
60. Burke W.
The neural basis of Charles Bonnet syndrome:a hypothesis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;73:535-541.
61. Onofrij M.
Disturbi Mentali nelle Sindromi Parkinsoniane.
Springer-Verlag Italia, Milano 2003.
62. Onofrij M and Thomas A.
Severe worsening of Parkinsonism in Lewy Body Dementia due to administration
of Donepezil.
Neurology 2003, 25;61(10):1452.
63. Lugaresi E, Provini F.
Agrypnia excitata: clinical features and pathophysiological implications.
Sleep Med Rev 2001;5(4):313-22.

64. Mahowald MW, Schenk CH.
Status dissociatus – a perspective on state of being.
Sleep 1991;14(1):69-79.
65. Jacob A, Prasad S, Boggild M, Chandratre S.
Charles Bonnet syndrome--elderly people and visual hallucinations.
BMJ. 2004 Jun 26;328(7455):1552-4.
66. Kolmel HW.
Peduncular hallucinations.
J Neurol. 1991 Dec;238(8):457-9.
67. Schultze and Melzack.
Visual hallucinations and mental state:
a study of 14 Charles Bonnet Syndrome hallucinations.
J Nerv Ment Dis 1993;181 :639-43.
68. Teunisse Rj, Cruysberg JR, Verbeek A et al.
The Charles Bonnet Syndrome: a large prospective study in the Netherlands.
Br J Psychiatry 1995 ;166 :234-57.
69. De la Fuente Fernandez R, Lopez J, Rey del Corral P, de la Iglesia Martinez F.
Peduncular hallucinosis and right hemiparkinsonism caused
by left mesencephalic infarction.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994 Jul;57(7):870.
70. McKee AC, Levine DN, Kowall NW, Richardson EP Jr.
Peduncular hallucinosis associated with isolated infarction of the substantia
nigra pars reticulata.
Ann Neurol. 1990 May;27(5):500-4.
71. Liedholm LJ, Anjegard IM, de Flon P, Smedby T.
Two cases of peduncular hallucinosis.
Vivid, colorful and dancing images and figures.
Lakartidningen. 1999 Apr 7;96.

PARASONNIE REM E N-REM: CORRELATI CLINICI E COMPORTAMENTALI

Claudio Pacchetti

U.O. Parkinson e Disturbi del Movimento, IRCCS "C. Mondino", Pavia.

I disturbi del sonno nella Malattia di Parkinson (MP) sono caratterizzati da numerosi fenomeni che si collocano all'interno delle anomalie del ciclo sonno veglia come la sonnolenza diurna, la frammentazione del sonno, e le parasonnie (disordini che non sono solitamente lamentati come insonnia o eccessiva sonnolenza), come i risvegli confusionali, i sogni vividi, gli incubi, il sonniloquio e infine il "REM sleep behavior disorder" (RBD).

La Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno (ICSD 2005) definisce gli incubi e gli RBD come "parasonnie solitamente associate al sonno REM", mentre le vocalizzazioni e i risvegli confusionali sono considerati come parasonnie non REM (N-REM).

Sogni vividi e incubi:

Gli incubi sono parasonnie della fase REM, frequenti nella MP come nei parkinsonismi, sono definiti come sogni caratterizzati da paura o terrore.

Sharf¹ descrisse sogni vividi nel 27% dei casi e incubi/risvegli terrifici nel 12.5% dei pazienti. In una nostra casistica circa il 70 % dei 289 pazienti studiati riferisce il ricordo di sogni vividi e incubi (dati non pubblicati).

I sogni vividi sono sogni differenti da quelli ordinari per la loro intensità e per la forte impressione che lasciano, che può talvolta restare per ore e giorni dopo la veglia, con un chiaro ricordo di ogni dettaglio.

La tinta emotiva dei vivid dreams differisce da quella dei sogni ordinari che non sono particolarmente piacevoli o spiacevoli.

Probabilmente, si differenziano sostanzialmente dagli incubi semplicemente per l'intensità e la qualità della tinta emotiva e per l'impatto che essa ha sul paziente.

Poiché il confine tra sogni vividi e incubi è di solito sottile e basato sulla tinta emotiva e sulla sua intensità, possiamo considerare i sogni vividi e gli incubi come un unico fenomeno.

Somniloquio:

Il "parlare nel sonno" o somniloquio (a volte invece sono semplici vocalizzazioni o urla) è considerata una parasonnia N-REM.

Sebbene il somniloquio è frequentemente riportato nella popolazione generale, un'associazione con la Malattia di Parkinson emerge quando la frequenza è comparata con una popolazione anziana normale.²

Nella nostra casistica oltre il 60% dei pazienti (e/o dei care-giver) riporta somniloquio (dati non pubblicati)

Osservato precocemente nella Malattia di Parkinson, questo gruppo eterogeneo di fenomeni associati al sonno è stato descritto inizialmente da Moskovitz e Klawans³ come "fenomeni di sogno" ("dream phenomena") indotti dal "trattamento cronico con levodopa".

Schenck e Mahowald⁴ considerano il somniloquio, i sogni vividi e gli incubi come fenomeni che potrebbero preludere alle parasonnie REM con disturbo comportamenta-

le-RBD, oltre che naturalmente accompagnarne la manifestazione clinica. Poichè la parasonnia RBD è stata formalmente identificata da Schenck e Mahowald nel 1986,⁵ di "disturbo comportamentale in sonno REM" nella MP non c'è riferimento nella letteratura antecedente.

REM "Sleep Behaviour Disorder" (RBD):

Il REM "Sleep Behaviour Disorder" (RBD) è una parasonnia REM.

E' un comportamento motorio improvviso, in sonno, con vocalizzazioni e gestualità spesso stereotipe.

A volte, gli atti motori sono violenti come per difesa da una minaccia; talora invece sono aggressivi ed eterodiretti.

Il soggetto agisce in un sogno, il cui contenuto emotivo in genere è di paura, terrore, con comportamento di fuga oppure di rabbia, aggressione, con comportamento di lotta.

Meno frequenti sono i contenuti emotivi piacevoli.

L'assenza di atonia muscolare è il correlato neurofisiologico del RBD e può essere registrato con Polisonnografia (PSG), anche in assenza di RBD clinico conclamato.

Le parasonnie REM con disturbo comportamentale sono descritte frequentemente nelle patologie neurodegenerative note come sinucleinopatie: la Malattia di Parkinson, l'Atrofia Multisistemica e la Demenza a Corpi di Lewy⁶.

In ogni caso vi sono evidenze della presenza di RBD anche nelle taupatie, quanto meno nella Paralisi Soprannucleare Progressiva come nella Degenerazione Cortico-Basale, dove probabilmente il fenomeno è stato sottostimato⁶.

La severità clinica del RBD nella MP pare essere più contenuta che nelle forme primarie⁷. La frequenza degli RBD varia tra il 15 e il 50% secondo criteri clinici, ed è del 33% considerando quelli PSG o video-PSG⁶.

Nella nostra casistica⁸ la frequenza di RBD, in base a criteri clinici, è del 26.6%; con esordio prima della diagnosi di Parkinson nel 36% dei casi e nel 64% con esordio nel corso della malattia.

Il sesso maschile è più colpito rispetto al sesso femminile similmente alla distribuzione del RBD idiopatico primario (33% contro il 19% in 289 pazienti)⁸.

L' RBD è di frequente riscontro nella Malattia di Parkinson in fase avanzata, dove è largamente associato alla presenza di allucinazioni visive e di disturbi psicotici paranoidei⁸; un simile "cluster" sintomatologico è osservabile anche nella Demenza a Corpi di Lewy⁶.

La correlazione tra allucinazioni e fasi REM è stata descritta per la prima volta in modo sistematico da Arnulf⁹ che ha dimostrato l'associazione temporale tra allucinazioni e fasi del sonno REM notturno e diurno (SOREMs) in pazienti con fenomeni RBD.

Successivamente, Manni e Pacchetti¹⁰ hanno confermato il rapporto temporale tra sonno REM e allucinazioni visive con uno studio PSG-24 ore e per la prima volta hanno anche descritto allucinazioni in fase N-REM.

Nomura¹¹ ha poi mostrato una notevole presenza di fasi "REM senza atonia" (pre-RBD) in parkinsoniani con allucinazioni visive.

Molti pazienti sviluppano RBD diversi anni prima della diagnosi di MP, ciononostante questi soggetti non manifestano allucinazioni o psicosi paranoidea con maggiore frequenza rispetto a quelli che sviluppano RBD dopo la diagnosi di MP.

Quindi, la durata del fenomeno RBD non aumenta la probabilità di sviluppare future allucinazioni.⁸

Questi dati, con altri che dimostrano l'ininfluenza della Deep Brain Stimulation (DBS) del subtalomo sul fenomeno RBD¹², a fronte di un evidente miglioramento dei sintomi motori dopaminergici, suggeriscono che i "fenomeni del sogno" di cui l'RBD è parte, siano manifestazioni non-dopaminergiche, evento quindi parallelo e non lineare rispetto alla storia naturale della Malattia di Parkinson.

Questo significa che l'RBD è probabilmente una malattia "per se", la cui presenza aumenta la probabilità che in fase avanzata di malattia, si manifestino allucinazioni visive.⁸ Un dato simile emerge in uno studio longitudinale su sogni vividi/incubi e allucinazioni

visive, dove a fronte di un'evidente associazione tra questi fenomeni, il pattern evolutivo segue modi differenti e dunque le alterazioni del sonno REM non sono necessariamente predittive delle allucinazioni visive.¹³

Poiché le allucinazioni sono correlate alla comparsa di demenza nella Malattia di Parkinson⁸ come ai "fenomeni del sogno" quali sogni vividi/incubi e RBD^{8,13}, è rilevante che i parkinsoniani con RBD mostrino il tipico deficit esecutivo a carico delle funzioni logiche frontali di contro un danno cognitivo più esteso riscontrabile nei pazienti con RBD plus allucinazioni.¹⁴

In questo senso, RBD, disordini cognitivi ed allucinazioni potrebbero collocarsi in una sorta di "continuum" o in ogni modo rappresentare un "cluster" sintomatologico non-motorio a più aree, del sonno, mentale e cognitivo, tipico delle fasi avanzate di malattia. Sebbene, i RBD possano precedere di anni l'esordio dei sintomi motori (sia nel PD che nei parkinsonismi atipici), non tutti i soggetti con RBD primario svilupperanno nel corso della storia clinica un parkinsonismo.

A confermare l'ipotesi di un legame tra queste condizioni di malattia vi sono in ogni caso evidenze cliniche e strumentali.

Schenk e Mahowald¹⁵, in uno studio longitudinale in pazienti con RBD primario hanno rilevato un 24% di sinucleinopatie.

Nei pazienti con RBD primario vi sono poi evidenze di danno del tratto dopaminergico nigro-striatale con metodiche PET.^{16,17}

Anche il rilievo recente d'iposmia nei pazienti con RBD criptogenico così come nelle sinucleinopatie deporrebbe in questo senso.¹⁸

La sfida attuale, non priva di implicazioni prognostiche e terapeutiche, oltre che di interesse fisiopatogenetico, consiste nella ricerca, in soggetti con RBD classificato come idiopatico, di marker clinici o associazioni sintomatologiche che possano essere predittivi per un'evoluzione in un parkinsonismo, in ordine al concetto di "Parkinson's Associated Risk Syndrome" (PARS).

Risvegli confusionali

I risvegli confusionali sono considerati parasonnie N-REM.

Sono prevalentemente notturni ma sono anche riportati nel corso di risvegli da sonno diurno in pazienti con sonnolenza patologica.

Quando non hanno altro correlato clinico possono essere transitori, della durata di pochi secondi o minuti e in genere il paziente riprende prontamente il contatto ecologico con l'ambiente.

Sono descritti nella MP con discreta frequenza nelle fasi avanzate di malattia (25%) e in pazienti con evidente decadimento cognitivo.

In questi pazienti i risvegli confusionali spesso innescano una psicosi di tipo paranoideo, a volte già latente, con intenso stato d'agitazione, confusione mentale e disturbi comportamentali improntati a violenza che richiedono una pronta sedazione farmacologica. In questa situazione la presenza di allucinazioni visive o uditive è piuttosto frequente.

BIBLIOGRAFIA

1. Sharf B, Moskovitz C, Lupton MD, Klawans HL.
Dream phenomena induced by chronic levodopa therapy.
J. Neural Transm, 1978;43(2):143-51.
2. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ.
Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease.
Mov Disord. 1990;5(4):280-5.
3. Moskovitz C, Moses H 3rd, Klawans HL.
Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon.
Am J Psychiatry, 1978 Jun;135(6):669-75.
4. Schenck CH, Mahowald MW.
REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP.
Sleep. 2002 15;25(2):120-38.
5. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW.
Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia.
Sleep. 1986 Jun;9(2):293-308.
6. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J.
Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases.
Lancet Neurol. 2006 May;5(5):424-32.
7. Iranzo A, Santamaria J, Rye DB, Valdeoriola F, Marti MJ, Munoz E, Vilaseca I, Tolosa E.
Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD.
Neurology. 2005 Jul 26;65(2):247-52.
8. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, Terzaghi M, Ossola M, Martignoni E, Moglia A, Nappi G.
Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease.
Mov Disord. 2005 Nov;20(11):1439-48.
9. Arnulf I, Bejjani BP, Garma L, Bonnet AM, Houeto JL, Damier P, Derenne JP, Agid Y.
Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation.
Neurology. 2000 Dec 12;55(11):1732-4.
10. Manni R, Pacchetti C, Terzaghi M, Sartori I, Mancini F, Nappi G.
Hallucinations and sleep-wake cycle in PD: a 24-hour continuous polysomnographic study.
Neurology. 2002 Dec 24;59(12):1979 - 81.
11. Nomura T, Inoue Y, Mitani H, Kawahara R, Miyake M, Nakashima K.
Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease.
Mov Disord. 2003 Jul;18(7):812-7.

12. Arnulf I, Bejjani BP, Garma L, Bonnet AM, Houeto JL, Damier P, Derenne JP, Agid Y. Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1732-4.
13. Goetz CG, Wu J, Curgian LM, Leurgans S. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective= longitudinal study. *Neurology*. 2005 Jan 11;64(1):81-6.
14. Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, Cristina S, Marchioni E, Nappi G, Mancini F, Pacchetti C. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; Apr;21(4):462-6.
15. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*. 1996 Feb;46(2):388-93.
16. Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, Kharraz B, Gildehaus JF, Wetter CT, Trenkwalder C, Schwarz J, Noachtar S. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep*. 2003 Aug 1;26(5):507-12.
17. Gilman S, Koeppe RA, Chervin RD, Consens FB, Little R, An H, Junck L, Heumann M. REM sleep behavior disorder is related to striatal monoaminergic deficit in MSA. *Neurology*. 2003 Jul 8;61(1):29-34.
18. Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J. Idiopathic REM sleep behavior disorder: toward a better nosologic definition. *Neurology*. 2005 Mar 8;64(5):780-6.

FISIOPATOLOGIA DELLE DISCINESIE: CONTRIBUTO DELLE REGISTRAZIONI CON ELETTRODI DI PROFONDITA'

¹ **Alberto Priori**, ^{1,2} **Guglielmo Foffani**

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Milano, Fondazione IRCCS

Ospedale Policlinico, Milano, Italy;

² School of Biomedical Engineering, Science and Health Systems, Drexel University,
Philadelphia PA, USA;

Le discinesie nel modello classico dei gangli della base

La maggior parte dei pazienti trattati con levodopa sviluppano discinesie entro 5 anni dall'inizio del trattamento.

Malgrado la loro rilevanza clinica, la fisiopatologia delle discinesie è ancora poco chiara (Marsden e Parkes, 1976; Obeso et al., 1989; Obeso et al., 2000; Fillion, 2000; Vitek e Giroux, 2000; Bezard et al., 2001).

Secondo il modello classico dei gangli della base, i sintomi ipercinetici sono dovuti a una ipo-eccitabilità ed i sintomi ipocinetici ad una iper-eccitabilità del globo pallido interno (GPi) e del nucleo subtalamico (STN) (Wichmann e DeLong, 1996).

Lo studio delle frequenze di sparo di singoli neuroni nel circuito pallido-subtalamico di scimmie e pazienti parkinsoniani ha solo in parte confermato queste predizioni (Papa et al., 1999; Lozano et al., 2000; Boraud et al., 2001; Levy et al., 2001; Stefani et al., 2002). La presenza di frequenze di sparo patologicamente basse non è infatti di per sé un elemento sufficiente a giustificare la presenza di discinesie.

In aggiunta, la comune coesistenza di sintomi iper-cinetici ed ipo-cinetici nei disordini del movimento porta il modello classico al paradosso.

Verso il superamento dei limiti del modello classico

Gli stessi studi sui singoli neuroni hanno indicato una possibile via per il superamento concettuale del paradosso: la presenza di sintomi iper-cinetici ed ipo-cinetici determina delle alterazioni non solo nelle frequenze di sparo dei neuroni, ma anche nei loro pattern temporali di sparo.

Queste osservazioni suggeriscono che l'equilibrio fisiopatologico dei gangli della base non dipende unicamente dal numero medio di potenziali d'azione emessi nell'unità di tempo (come predetto dal modello classico), ma anche dai precisi istanti temporali in cui questi potenziali d'azione sono emessi (aspetto non contemplato dal modello classico). Il tentativo di superamento concettuale dei limiti del modello classico dei gangli della base porta però ad un importante problema di carattere metodologico-sperimentale. Le alterazioni dei pattern temporali di sparo non emergono dall'attività di singoli neuroni indipendenti, ma sono il frutto di complesse sincronizzazioni e de-sincronizzazioni collettive, che possono coinvolgere grandi popolazioni di neuroni concentrate all'interno di uno stesso nucleo o distribuite su vari nuclei.

Le registrazioni di singoli neuroni non rappresentano pertanto lo strumento ottimale per studiare queste alterazioni.

Idealmente, sarebbe necessario registrare grandi popolazioni di singoli neuroni, cosa tecnicamente difficile nei gangli della base della scimmia e, come minimo, eticamente problematica nell'uomo.

Esiste però una metodologia alternativa, allo stesso tempo classica ed innovativa, per lo studio dei pattern di scarica a livello di popolazione: la registrazione di EEG di profondità.

Le registrazioni EEG di profondità

La possibilità pressoché unica di effettuare registrazioni EEG di profondità dai gangli della base nell'uomo è offerta dalla tecnologia utilizzata per la stimolazione cerebrale profonda (DBS).

Dalla fine dell'operazione in cui vengono impiantati gli elettrodi al momento in cui si internalizzano gli stimolatori, i cavi provenienti dagli elettrodi sono accessibili esternamente.

Malgrado gli elettrodi impiantati siano progettati per stimolare, possono altresì essere utilizzati per registrare.

In questa particolare finestra temporale, è pertanto possibile effettuare registrazioni EEG di profondità dai gangli della base umani per studiare le alterazioni dei pattern di scarica a livello di popolazione nelle diverse sintomatologie dei disordini del movimento (Brown e Williams, 2005).

I segnali EEG, tanto di superficie come di profondità, riflettono l'insieme dell'attività neuronale sopra-soglia e sottosoglia che si sviluppa attorno all'elettrodo dal quale sono registrati, e sono pertanto particolarmente sensibili ad attività neuronali oscillatorie a livello di popolazione.

Così come nel segnale EEG di superficie emergono attività oscillatorie a diverse frequenze caratteristiche: il classico ritmo alfa (8-12 Hz) tipico della veglia a riposo, i ritmi veloci beta (13-35 Hz) e gamma (~40 Hz) tipici degli stati di attenzione e delle elaborazioni cognitivo-motorie, i ritmi lenti teta (4-8 Hz) e delta (<4 Hz) tipici del sonno; allo stesso modo nel segnale EEG di profondità si possono individuare diversi ritmi.

Nello specifico, le registrazioni effettuate nell'immediato post-operatorio dagli elettrodi impiantati per la DBS in pazienti parkinsoniani e distonici hanno rivelato finora la presenza, nel circuito dei gangli della base, e in particolare nel sottocircuito che include STN e GPI, di molteplici attività oscillatorie a riposo in uno spettro di frequenze piuttosto ampio, da frequenze molto basse (<10 Hz), alla banda beta (13-35 Hz), a oscillazioni a frequenze sorprendentemente elevate, attorno a 70 Hz e attorno a 300 Hz.

Questi ritmi costituiscono degli indicatori piuttosto precisi dell'attività dopaminergica del sistema e della condizione clinica del paziente.

I prossimi paragrafi saranno dedicati alla discussione di queste oscillazioni pallido-sub-talamiche, seguendo un ordine decrescente di (supposta) importanza per la fisiopatologia delle discinesie.

Alte frequenze (70 Hz e 300 Hz)

Nelle registrazioni EEG di profondità in pazienti affetti da malattia di Parkinson, le oscillazioni in alta frequenza aumentano con la stimolazione dopaminergica e con l'esecuzione di movimenti volontari (Cassidy et al., 2002; Foffani et al., 2003; Foffani et al., 2005b). Queste oscillazioni non sono però state direttamente implicate nella fisiopatologia delle discinesie; rappresentano piuttosto ritmi naturali del circuito, che probabilmente entrano in diretta risonanza con la stimolazione cerebrale profonda (Foffani and Priori, in press).

Oscillazioni in banda beta (13-35 Hz)

Nelle registrazioni EEG di profondità in pazienti affetti da malattia di Parkinson, le oscillazioni in banda beta sono patologicamente elevate sia nel GPI (Silberstein et al., 2003) che nel STN (Brown et al., 2001; Levy et al., 2002; Priori et al., 2004).

La levodopa ed il movimento riducono sia le oscillazioni in banda beta nei singoli nuclei (Foffani et al., 2002; Levy et al., 2002; Priori et al., 2002; Silberstein et al., 2003; Kühn et al., 2004; Doyle et al., 2005; Alegre et al., 2005; Foffani et al., 2005c) – con un effetto dopaminergico più specifico al basso beta (13-20 Hz) (Priori et al., 2004) –, sia la loro sincronizzazione tra diverse frequenze (Marceglia et al., 2006) e tra diversi nuclei (Brown et al.,

2001; Cassidy et al., 2002).

In pazienti affetti da distonia, le oscillazioni in banda beta nel GPI sono ancora più ridotte rispetto ai pazienti parkinsoniani dopo levodopa (Silberstein et al., 2003).

Le oscillazioni in banda beta giocano pertanto, in prima approssimazione, un ruolo patofisiologicamente simile alla frequenza di sparo nel modello classico dei gangli della base, secondo il chiasmo iper-eccitabilità = ipo-cinesia ed ipo-eccitabilità = iper-cinesia.

Tuttavia sia la stimolazione anticolinergica (orfenadrina) (Priori et al., 2004) sia la stimolazione cerebrale profonda (Foffani et al., 2006) possono migliorare lo stato clinico di pazienti parkinsoniani senza diminuire le oscillazioni in banda beta.

Questi risultati suggeriscono che le oscillazioni in banda beta nel circuito subtalamicocorticale rappresentano non tanto attività causalmente ipocinetica, quanto attività di 'correzione' motoria, l'assenza della quale è probabilmente condizione necessaria ma non sufficiente per la presenza delle discinesie.

Oscillazioni a basse frequenze (<7Hz)

Nelle registrazioni EEG di profondità in pazienti affetti da malattia di Parkinson, le oscillazioni a basse frequenze aumentano dopo terapia dopaminergica sia nel STN (Priori et al., 2004) che nel GPI (Silberstein et al., 2003).

Tuttavia la terapia dopaminergica non è sufficiente di per sé a sincronizzare STN e GPI a queste frequenze (Brown et al., 2001).

In pazienti affetti da distonia, le oscillazioni a basse frequenze nel GPI sono superiori rispetto ai pazienti parkinsoniani dopo terapia dopaminergica, suggerendo un ruolo ipercinetico di queste oscillazioni (Silberstein et al., 2003).

La presenza di discinesie sembra essere specificamente caratterizzata da una forte sincronizzazione in bassa frequenza tra STN e GPI (Foffani et al., 2005a).

Un recente studio di Obeso et al. (2006) ha esplicitamente correlato le oscillazioni a basse frequenze nel STN con la presenza di discinesie.

Tuttavia un aumento di oscillazioni a basse frequenze nel STN si può osservare anche dopo il miglioramento clinico indotto da stimolazione cerebrale profonda, in assenza di discinesie – ma in presenza di oscillazioni in banda beta (Foffani and Priori, 2005).

Le basse frequenze non sembrano pertanto essere intrinsecamente discinetiche, ma potrebbero portare a stati discinetici quando la sincronizzazione si estende a più nuclei, ed in condizioni di ridotta 'correzione' motoria in banda beta.

Conclusioni

In conclusione, le alterazioni delle frequenze di sparo dei neuroni nei gangli della base non sono sufficienti per spiegare la sfaccettata sintomatologia dei disordini del movimento ed interazioni più complesse tra nuclei vanno prese in considerazione.

In particolare, gli studi EEG di profondità suggeriscono che le discinesie nella malattia di Parkinson appaiono in uno stato pallido-subtalamico di assenza di 'correzione' motoria in banda beta e di estrema sincronizzazione ipercinetica a basse frequenze estesa a più strutture.

BIBLIOGRAFIA

Alegre M, Alonso-Frech F, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Zamarbide I, Valencia M, Manrique M, Obeso JA, Artieda J.
Movement-related changes in oscillatory activity in the human subthalamic nucleus: ipsilateral vs. contralateral movements.
Eur J Neurosci 2005;22:2315-2324.

Alonso-Frech F, Zamarbide I, Alegre M, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Manrique M, Valencia M, Artieda J, Obeso JA.
Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease.
Brain. 2006;129:1748-1757.

Bezard E, Brotchie JM, Gross CE.
Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies.
Nat Rev Neurosci 2001;2:577-588.

Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross CE.
Dopamine agonist-induced dyskinesias are correlated to both firing pattern and frequency alterations of pallidal neurones in the MPTP-treated monkey.
Brain 2001;124:546-557.

Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V.
Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease.
J Neurosci 2001;21:1033-1038.

Brown P, Williams D.
Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human.
Clin Neurophysiol 2005;116:2510-9.

Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V, Brown P.
Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia.
Brain. 2002;125:1235-1246.

Doyle LM, Kühn AA, Hariz M, Kupsch A, Schneider GH, Brown P.
Levodopa-induced modulation of subthalamic beta oscillations during self-paced movements in patients with Parkinson's disease.
Eur J Neurosci 2005;21:1403-1412.

Filion M.
Physiologic basis of dyskinesia.
Ann Neurol 2000;47:S35-S40.

Foffani G, Ardolino G, Egidio M, Caputo E & Priori A.
Subthalamic oscillatory activities at beta or high frequency do not change after high-frequency DBS in Parkinson's Disease.
Brain Res Bull 2006;69:123-130.

Foffani G, Ardolino G, Meda B, Egidio M, Rampini P, Caputo E, et al.
Altered subthalamo-pallidal synchronisation in parkinsonian dyskinesias.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005a;76:426-428.

Foffani G, Ardolino G, Rampini P, Tamma F, Caputo E, Egidi M, et al. Physiological recordings from electrodes implanted in the basal ganglia or deep brain stimulation in Parkinson's disease. The relevance of fast subthalamic rhythms. *Acta Neurochir* 2005b;Suppl 93:97-99.

Foffani G, Bianchi AM, Baselli G, Priori A. Movement-related frequency modulation of beta oscillatory activity in the human subthalamic nucleus. *J Physiol* 2005c;568:699-711.

Foffani G, Priori A, Egidi M, Rampini P, Tamma F, Caputo E, et al. 300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease. *Brain* 2003;126:2153-2163.

Foffani G, Priori A, Rohr M, Pesenti A, Rampini P, Tamma F, et al. Event-related desynchronization (ERD) in the human subthalamus and internal globus pallidus. *J Physiol* 2002;539:39P-40P.

Foffani G, Priori A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease can mimic the 300-Hz subthalamic rhythm. *Brain*, in press.

Foffani G, Priori A. Local low-frequency network oscillations induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Physiol Biochem* 2005;61:81-82.

Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 2004;127:735-746.

Levy R, Ashby P, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:1196-1209.

Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, Sime E, Hutchison WD, Lozano AM. Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus internus neurons in patients with Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2001;86:249-260.

Lozano AM, Lang AE, Levy R, Hutchison W, Dostrovsky J. Neuronal recordings in Parkinson's disease patients with dyskinesias induced by apomorphine. *Ann Neurol* 2000; 47:S141-S146.

Marceglia S, Foffani G, Bianchi AM, Baselli G, Tamma F, Egidi M, Priori A. Dopamine-dependent non-linear correlation between subthalamic rhythms in Parkinson's disease. *J Physiol*. 2006;571:579-591.

Marsden CD, Parkes JD. "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1976; 1:292-296.

Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J, Luquin MR, Artieda J, Lera G, et al.
Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease.
Neurology 1989;39:11-19.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, DeLong MR, Olanow CW.
Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease:
problems with the current model.
Ann Neurol 2000;47:S22-S32.

Papa SM, Desimone R, Fiorani M, Oldfield EH.
Internal globus pallidus discharge is nearly suppressed during levodopa-induced
dyskinesias.
Ann Neurol 1999;46:732-738.

Priori A, Foffani G, Pesenti A, Bianchi A, Chiesa V, Baselli G, et al.
Movement-related modulation of neural activity in human basal ganglia
and its L-DOPA dependency: recordings from deep brain stimulation electrodes
in patients with Parkinson's disease.
Neurol Sci 2002;23 Suppl 2:S101-S102.

Priori A, Foffani G, Pesenti A, Tamma F, Bianchi AM, Pellegrini M, et al.
Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity
in Parkinson's disease.
Exp Neurol 2004;189:369-379.

Silberstein P, Kuhn AA, Kupsch A, Trottenberg T, Krauss JK, Wöhrle JC, et al.
Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease
and dystonia.
Brain 2003;126:2597-2608.

Stefani A, Bassi A, Mazzone P, Pierantozzi M, Gattoni G, Altibrandi MG, Giacomini P,
Peppe A, Bernardi G, Stanzione P.
Subdyskinetic apomorphine responses in globus pallidus and subthalamus
of parkinsonian patients: lack of clear evidence for the 'indirect pathway'.
Clin Neurophysiol 2002;113:91-100.

Vitek JL, Giroux M.
Physiology of hypokinetic and hyperkinetic movement disorders: model for dyskinesia.
Ann Neurol 2000;47:S131-S140.

Wichmann T, DeLong MR.
Functional and pathophysiological models of the basal ganglia.
Curr Opin Neurobiol 1996;6:751-758.

FARMACOCINETICA DELLA LEVODOPA

Fabrizio Stocchi

IRCCS San Raffaele, Roma

1. Introduzione

In termini estremamente esemplificativi, la malattia di Parkinson (MP) è caratterizzata dalla carenza di dopamina a livello del nucleo striato e della substantia nigra.

Da un punto di vista terapeutico, i farmaci che stimolano il sistema dopaminergico sono utili nel ridurre temporaneamente i sintomi motori (tremore, rigidità e bradicinesia) della malattia.

La levodopa, precursore che viene convertito in dopamina una volta raggiunto il sistema nervoso centrale, è il più potente farmaco dopaminergico disponibile; prima o poi, tutti i pazienti affetti da MP devono ricorrere alla levodopa per controllare i propri sintomi.

Sfortunatamente, la maggioranza dei pazienti che risponde alla levodopa sviluppa complicanze motorie durante la terapia a lungo termine.

Queste complicanze comprendono sia fluttuazioni motorie, cioè marcate oscillazioni tra stato di immobilità (OFF) e mobilità (ON), sia movimenti involontari, come discinesie (di picco o difasiche) e distonie (di picco o del mattino) (tabella I).

Tabella I. *Complicanze motorie in corso di terapia continuativa con levodopa*

<i>Fluttuazioni motorie</i>	<i>Movimenti involontari</i>
Fluttuazioni motorie on/off Alternanza di periodi, non prevedibili, di risposta piena e di risposta parziale o nulla alla levodopa	Discinesia Movimento anormale e scoordinato dei muscoli volontari (scheletrici).
Deterioramento di fine dose (<i>wearing off</i>) Acinesia al risveglio Periodi prevedibili di risposta parziale o nulla alla levodopa	Distonia Contrazioni involontarie, protratte, che causano movimenti di torsione ripetitivi, spesso dolorosi che costringono ad assumere e posture anormali o bizzarre.
Freezing Brusca e repentina incapacità di iniziare movimenti volontari, in particolare il cammino	

Le complicanze motorie non sono presenti all'inizio della terapia, ma esordiscono gradualmente dopo mesi o anni di trattamento con levodopa; nel tempo possono diventare molto debilitanti e difficili da controllare con i trattamenti farmacologici.

La patogenesi delle alterazioni della trasmissione dopaminergica, che costituisce la base delle complicanze motorie sviluppate a seguito della terapia prolungata con levodopa, è nota solo in parte. Studi condotti su modelli animali fanno ritenere che le variazioni farmacocinetiche dovute alle diverse modalità di assunzione del farmaco provochino un'alterazione della funzione dei gangli della base, con modificazioni della plasticità recettoriale, caratterizzate generalmente da fenomeni di tolleranza e sensibilizzazione (reverse tolerance).

2. Fluttuazioni motorie e movimenti involontari levodopa-correlati

Le fluttuazioni motorie e le discinesie-distonie osservate nei pazienti affetti da MP traggono origine da cause legate sia alla farmacocinetica, sia alla farmacodinamica della levodopa.

Infatti, nei primi anni di trattamento con levodopa, nelle fasi iniziali della malattia, i pazienti parkinsoniani godono di una buona motricità, che si protrae ben oltre il tempo di permanenza del farmaco nel sangue, che è di alcune ore.

Con il proseguimento della terapia, tuttavia, questo tempo di efficacia clinica si accorcia sempre più, nonostante la farmacocinetica della levodopa non registri variazioni nel corso degli anni.

Compaiono i primi movimenti involontari, di tipo difasico, che con il passare del tempo tendono ad accompagnare l'intero periodo di motricità (ON) del paziente.

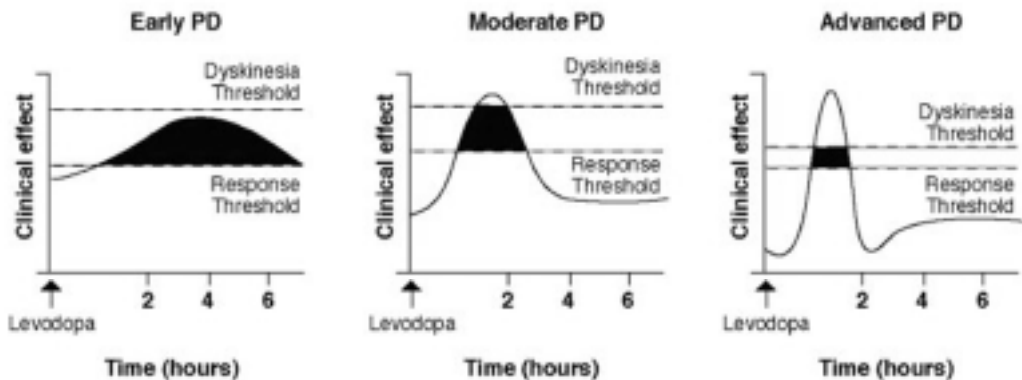
Inoltre, si vengono progressivamente a determinare due livelli plasmatici critici, uno che indica la soglia della motricità e uno che indica quella dei movimenti involontari.

Queste due soglie delimitano un intervallo di concentrazione plasmatica che può essere definito "finestra terapeutica".

Nei pazienti in stato avanzato di malattia, le due soglie sono molto vicine e la finestra terapeutica diviene strettissima, tanto che questi pazienti alternano fasi di buona motricità con movimenti involontari a fasi di totale acinesia parkinsoniana (fig.1).

Figura 1. *Change in levodopa response over time*

Questa figura rappresenta schematicamente come per una risposta farmacocinetica sempre uguale nel tempo possa variare la risposta farmacodinamica nelle diverse fasi di malattia.



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

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

Farmacocinetica della Levodopa

La Levodopa è un aminoacido largo neutro sintetizzato dalla L-tirosina grazie all'enzima tiroxina idrossilasi.

La levodopa viene convertita in dopamina dalla dopa decarbossilasi.

La tirosina idrossilasi è un enzima molto specifico e si trova soltanto nel cervello, nei gangli simpatici e nelle surrenali.

Al contrario la dopa decarbossilasi è un enzima molto diffuso e poco specifico.

La levodopa può inoltre essere trasformata in 3-O-metildopa dall'enzima cotecol-O-metiltrasferasi presente soprattutto nel fegato e nei globuli rossi.

La levodopa viene assorbita principalmente nell'intestino tenue prossimale e raggiunge il torrente ematico grazie ai carrier attivi di barriera non saturabili.

Dopo l'assorbimento, la levodopa viene quasi completamente metabolizzata e soltanto 1% viene escreto con le urine ed il 2% con le feci.

Il picco plasmatico (C-max) variabile da 0.25 a 2.5 microgrammi/ml viene ottenuto dopo 30 ai 120 minuti dalla somministrazione orale di 1g di levodopa.

L'emivita è di 1-1.75 ore.

La levodopa non si lega alle proteine e quindi ciò che può influenzare parte libera e parte legata non ha alcuna rilevanza clinica.

La farmacocinetica della levodopa può essere influenzata da diversi fattori di tipo endogeno esogeno e iatrogeno.

Lo svuotamento gastrico, talvolta alterato nel paziente affetto da Morbo di Parkinson, ed i fattori che lo regolano (assunzione di cibo, interazione con farmaci) rappresentano un elemento critico dell'assorbimento influenzando in misura determinante la farmacocinetica della levodopa e quindi la risposta clinica.

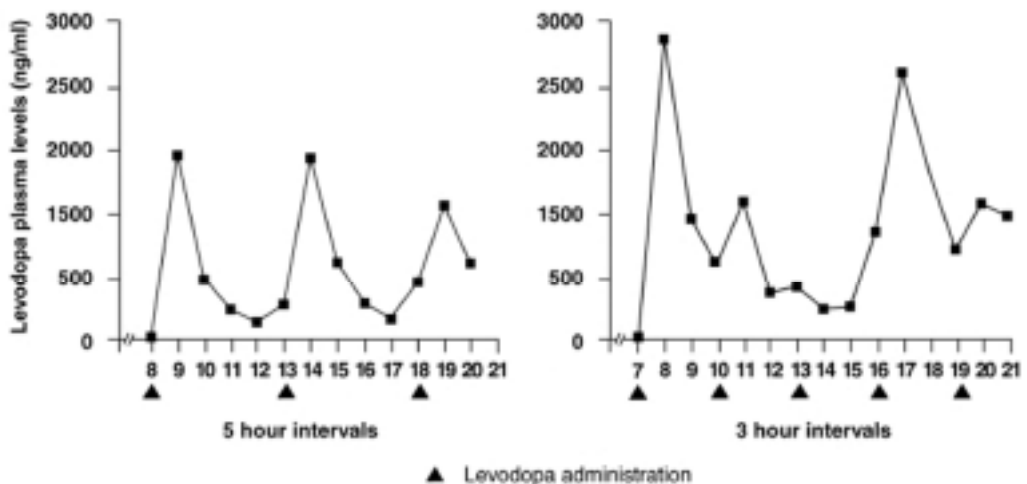
Infatti il rallentato transito gastrico può ridurre la quota di levodopa biodisponibile in quanto la levodopa non viene assorbita a livello gastrico e quindi la levodopa stessa rimane "imprigionata" nello stomaco.

I diversi alimenti possono influenzare la farmacocinetica della levodopa influenzando lo svuotamento gastrico (fig. 2).

Figura 2

Livelli plasmatici di levodopa dopo somministrazione di 100 mg di levodopa e 25 mg di carbidopa a cinque ore di intervallo e a tre ore di intervallo in diverse fasi della malattia.

Si noti che la farmacocinetica della singola dose è simile ma nel secondo paziente (curva a destra) è evidente un ritardato assorbimento della dose delle 13 dovuto a rallentato svuotamento gastrico.



Livelli plasmatici più stabili di levodopa possono essere ottenuti infondendo direttamente il farmaco nel piccolo intestino mediante pompe infusionali.

In questo modo si evita l'erraticità di assorbimento dovuta allo svuotamento gastrico e quindi si ottengono livelli più stabili e prevedibili (fig. 3)

Figura 3.

Livelli plasmatici di levodopa dopo ripetute somministrazioni orali (quadrati) e dopo infusione intraduodenale (cerchi)

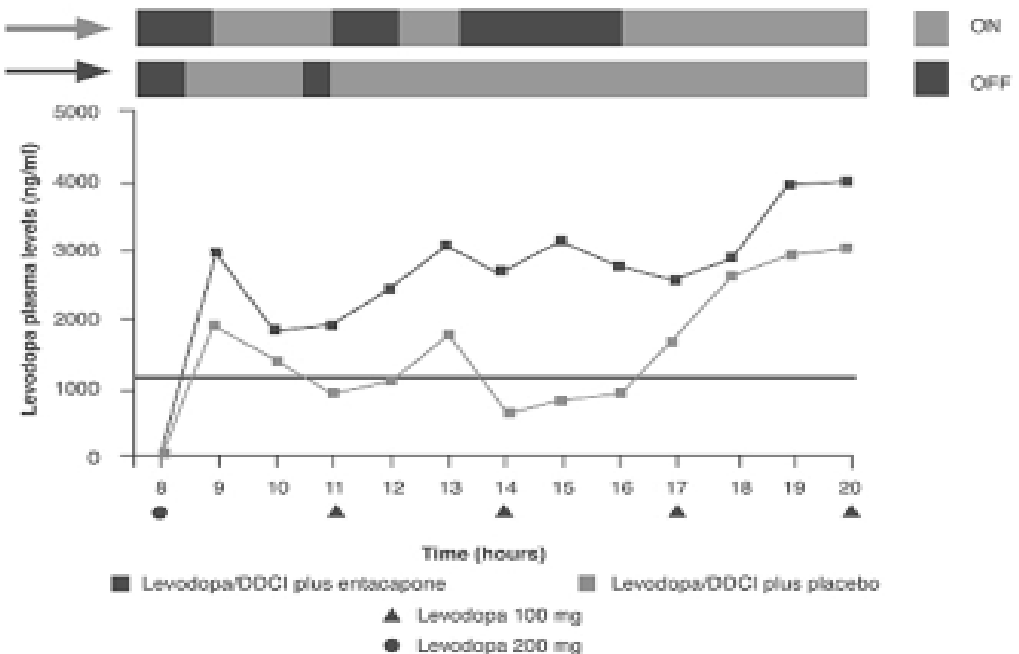


Alcuni farmaci possono indirettamente interferire con la levodopa aumentandone la disponibilità (alcuni antibiotici, procinetici) o diminuendola (anticolinergici, tamponanti gastrici). Soluzioni orali di levodopa possono migliorare l'assorbimento ma tale possibilità risulta limitata dalle caratteristiche di scarsa solubilità acquosa e degradabilità in soluzione della levodopa.

La levodopa esterificata è molto più solubile e ha un profilo farmacocinetico migliore delle classiche preparazioni orali in quanto riesce a passare rapidamente lo stomaco. La quantità di levodopa presente nel sangue è fortemente influenzata dalla presenza degli inibitori della dopa-decarbossilasi carbidopa e benserazide che però non ne modificano l'emivita.

Gli inibitori delle COMT oltre a limitare il catabolismo periferico della levodopa ne aumentano l'emivita e l'AUC (fig. 4).

Figura 4.



BIBLIOGRAFIA

- Adler CH (2002)
Relevance of motor complications in Parkinson's disease.
Neurology 58:S51-56.
- Ahlskog JE, Muentner MD (2001)
Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature.
Mov Disord 16:448-458.
- Fabbrini G, Juncos J, Mouradian MM, Serrati C, Chase TN (1987)
Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease.
Ann Neurol 21:370-376.
- Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL, Schlegel J, Mohr E, Chase TN (1988)
Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, Part I. Ann Neurol 24:366-371.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K (2004)
Levodopa and the progression of Parkinson's disease.
N Engl J Med 351:2498-2508.
- Gerlach M, van den Buuse M, Blaha C, Bremen D, Riederer P (2004)
Entacapone increases and prolongs the central effects of L-DOPA in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat.
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 370:388-394.
- Gordin A, Kaakkola S, Teravainen H (2004)
Clinical advantages of COMT inhibition with entacapone - a review.
J Neural Transm 111:1343-1363.
- Grosset KA, Reid JL, Grosset DG (2005a)
Medicine-taking behavior:
Implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease.
Mov Disord.
- Hoehn MM (1992)
The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras.
Neurol Clin 10:331-339. Review.
- Jankovic J (2002)
Levodopa strengths and weaknesses.
Neurology 58:S19-32.
- Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R (1999)
Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study.
Carbidopa/Levodopa Study Group. Neurology 53:1012-1019.
- Mercuri NB, Bernardi G (2005)
The 'magic' of L-dopa: why is it the gold standard Parkinson's disease therapy?
Trends Pharmacol Sci 26:341-344.

Merims D, Djaldetti R, Melamed E (2003)
Waiting for ON: a major problem in patients with Parkinson disease
and ON/OFF motor fluctuations.
Clin Neuropharmacol 26:196-198.

Nilsson D, Hansson LE, Johansson K, Nystrom C, Paalzow L, Aquilonius SM (1998)
Long-term intraduodenal infusion of a water based levodopa-carbidopa dispersion
in very advanced Parkinson's disease.
Acta Neurol Scand 97:175-183.

Nutt JG (1987)
On-off phenomenon: relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics.
Ann Neurol 22:535-540.

Nutt JG, Carter JH, Lea ES, Woodward WR (1997)
Motor fluctuations during continuous levodopa infusions in patients with Parkinson's disease.
Mov Disord 12:285-292.

Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL (1984)
The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease.
Relation to levodopa absorption and transport.
N Engl J Med 310:483-488.

Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM, Stone CK, Berggren K, Carter JH,
Gancher ST, Hammerstad JP, Gordin A (1994)
Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics
and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients.
Neurology 44:913-919.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodriguez M, Olanow CW (2000)
The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease.
Neurology 55:S13-20; discussion S21-13.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C, Alonso F, Zamarbide I, Lanciego JL,
Rodriguez-Diaz M (2004)
The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease:
importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits.
Neurology 62:S17-30.

Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonucelli U, Damier P, De Yebenes J,
Gershanik O, Guttman M, Grandas F, Hallett M, Hornykiewicz O, Jenner P,
Katzenschlager R, Langston WJ, LeWitt P, Melamed E, Mena MA, Michel PP, Mytilineou C,
Obeso JA, Poewe W, Quinn N, Raisman-Vozari R, Rajput AH, Rascol O,
Sampaio C, Stocchi F (2004)
Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: Current controversies.
Mov Disord 19:997.

Olanow W, Schapira AH, Rascol O (2000)
Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease.
Trends Neurosci 23:S117-126.

Stocchi F, Olanow CW (2004)
Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease.
Neurology 62:S56-63.

Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW (2005)
Intermittent vs continuous levodopa administration in patients
with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study.
Arch Neurol 62:905-910.

Stocchi F, Vacca L, Berardelli A, De Pandis F, Ruggieri S (2001)
Long-duration effect and the postsynaptic compartment:
study using a dopamine agonist with a short half-life.
Mov Disord 16:301-305.

Zappia M, Oliveri RL, Montesanti R, Rizzo M, Bosco D, Plastino M, Crescibene L,
Bastone L, Aguglia U, Gambardella A, Quattrone A (1999)
Loss of long-duration response to levodopa over time in PD:
implications for wearing-off.
Neurology 52:763-767.

FARMACOGENETICA E TERAPIA

Mario Zappia

Università di Catania

Il rapido sviluppo delle biotecnologie ha permesso, negli ultimi anni, di migliorare le conoscenze relative ai fattori che regolano la risposta individuale ai farmaci. Infatti, la modalità di risposta ai farmaci può essere estremamente eterogenea, sia in termini di efficacia che di tossicità.

Vari fattori possono spiegare la diversità individuale nel tipo di risposta e, in questi ultimi anni, molta importanza è stata data a fattori di suscettibilità genetica.

Tali fattori riguardano sia la capacità individuale di metabolizzare i farmaci che la possibilità di determinare la risposta dell'organismo alle varie sostanze, agendo sullo stato dei recettori bersaglio dell'azione farmacologica.

La farmacogenetica è la disciplina che si occupa di tali aspetti e comprende lo studio dei polimorfismi genici in relazione all'azione dei farmaci.

Nella malattia di Parkinson (MP), il campo applicativo della farmacogenetica è ancora limitato, anche perché, fino ad oggi, sono stati prodotti pochi studi, attinenti, essenzialmente, agli effetti farmacologici della levodopa.

Tuttavia, si ritiene che negli anni futuri un notevole impulso verrà dato alle ricerche in tale settore.

Per quanto riguarda lo studio dei fattori genetici in grado di modificare il metabolismo della levodopa, alcuni studi [1-3] hanno investigato un polimorfismo del gene che codifica per la catecol-O-metiltrasferasi (COMT), enzima coinvolto nella degradazione della levodopa: il polimorfismo allelico esaminato (G/A) determina delle varianti enzimatiche a bassa (LL), intermedia (HL) ed elevata (HH) attività.

Tuttavia, la presenza di un determinato genotipo non è stata associata a particolari caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche della levodopa [1], né all'effetto clinico conseguente alla somministrazione di levodopa associata a tolcapone, un farmaco inibitore delle COMT [2,3].

Questi studi [1-3] hanno quindi escluso che il polimorfismo COMT possa avere un ruolo determinante nell'efficacia clinica della levodopa e del tolcapone.

Particolare interesse riveste lo studio dei fattori genetici associati allo sviluppo di alcuni effetti indesiderati da levodopa.

Tra questi, la comparsa di allucinazioni indotte dalla levodopa in pazienti parkinsoniani non dementi è stata associata alla presenza dell'allele E4 nel gene dell'apolipoproteina E (APOE) e i soggetti portatori di questo allele presentano un rischio aumentato (OR 11.05, CI 3.24-37.67) di sviluppare questa complicanza rispetto ai soggetti non portatori [4]. Inoltre, sempre riguardo allo sviluppo di allucinazioni indotte dalla levodopa, altri studi hanno riportato associazioni significative con alcuni polimorfismi di geni che codificano per recettori dopaminergici (DRD): in particolare, è stata descritta una debole associazione nei soggetti portatori dell'allele 2 di un polimorfismo del gene DRD3 [5] e, relativamente allo sviluppo di allucinazioni insorte tardivamente, con l'allele A del polimorfismo TaqIA del gene DRD2 [6].

Quest'ultimo polimorfismo (TaqIA) è stato inoltre associato con lo sviluppo di fluttuazioni motorie conseguenti al trattamento con levodopa [7].

Tra le complicanze indotte dalla levodopa, le discinesie, soprattutto le discinesie da picco-dose (DPD), rappresentano la complicanza più frequente derivante dalla terapia a lungo termine con il farmaco.

Diversi fattori di rischio (sesso femminile, precoce età d'esordio della MP e durata del trattamento con levodopa) sono stati associati allo sviluppo di DPD.

Tuttavia, è noto che alcuni pazienti non sviluppano DPD, anche dopo molti anni di trattamento, ed è stato postulato che fattori genetici possano contribuire alla suscettibilità individuale di presentare DPD.

E' stato dimostrato che un polimorfismo del gene che codifica per il recettore dopaminergico D2 (DRD2) modifica il rischio di sviluppare DPD [8].

Più in particolare, si è visto che un polimorfismo intronico del gene DRD2, uno "short-tandem repeat" (STR) con una ripetizione sequenziale variabile da 13 a 16 volte del dinucleotide CA, è presente più frequentemente nei soggetti non-discinetici con le varianti alleliche 13 o 14, rispetto ai soggetti discinetici.

La differente frequenza allelica del polimorfismo STR tra soggetti con e senza DPD comporta una riduzione del rischio di sviluppare DPD pari al 72% [8].

Recentemente è stato confermato anche in altre popolazioni il ruolo svolto da questo polimorfismo nel determinare le discinesie indotte da levodopa [9] ed è stato inoltre osservato che la protezione esercitata dalle varianti 13 o 14 del polimorfismo STR si manifesta soltanto negli uomini e non nelle donne [10].

Non è ancora noto se il polimorfismo STR possa avere degli effetti funzionali sulla proteina recettoriale codificata dal gene DRD2 e come tali modificazioni recettoriali interagiscano con l'azione della levodopa sulle discinesie.

Tuttavia, queste osservazioni suggeriscono che la caratterizzazione polimorfica di specifiche varianti alleliche del gene DRD2 possa servire a individuare soggetti a rischio di sviluppare DPD e a utilizzare, in questi soggetti, strategie terapeutiche volte a evitarne la comparsa.

A parte gli studi di associazione tra varianti polimorfiche ed effetti farmacologici della levodopa, la farmacogenetica applicata alla MP e lo sviluppo di farmaci basati su tecnologie genomiche hanno fortemente contribuito in questi ultimi anni a ricercare nuovi approcci terapeutici nella MP.

La terapia genica, ad esempio, è un'importante realtà sperimentale che si spera possa essere introdotta quanto prima nella pratica clinica del trattamento della MP. L'impiego di vettori virali che esprimono geni per la codifica di enzimi coinvolti nella produzione di dopamina ha fornito sorprendenti risultati in modelli animali di MP, non solo per quanto riguarda il miglioramento di parametri biochimici, ma soprattutto per il miglioramento di parametri comportamentali legati alla disabilità motoria [11].

Inoltre, la terapia genica associata alla comprensione di alcuni meccanismi patogeni, ritenuti responsabili dell'avvio del processo neurodegenerativo nella MP, ha permesso lo sviluppo di innovative strategie terapeutiche neuroprotettive.

E' il caso, ad esempio, della recente dimostrazione che il trasferimento mediante vettori virali del gene che codifica per la decarbossilasi dell'acido glutamico (GAD, enzima coinvolto nella sintesi del GABA) è in grado di indurre neuroprotezione nei neuroni dopaminergici nigro-striatali, mediante inibizione dell'attività del nucleo subtalamico che è noto essere alterata nella MP [12].

Sicuramente, negli anni futuri, la farmacogenetica rivestirà un ruolo di primaria importanza nella ricerca sperimentale e clinica sulla MP.

Già adesso, lo studio dell'espressività genica con l'impiego di "microarrays" lascia intravedere scenari fino a pochi anni fa impensabili. Si ritiene, infatti, che la possibilità di comprendere la sequenza di eventi, innescati dalla somministrazione di un farmaco come la levodopa e geneticamente regolati attraverso la modulazione di segnali di traduzione, possa permettere in futuro lo sviluppo di nuovi farmaci basati sul riconoscimento di tali eventi post-trascrizionali.

Tuttavia, lo sviluppo di nuove tecnologie, sempre più sofisticate, richiederà una maggiore integrazione delle conoscenze tra clinici, neuroscienziati, genetisti e bioingegneri. Solo un approccio integrato e multidisciplinare, infatti, consentirà la comprensione di quei meccanismi sottesi alla variabilità individuale nella risposta ai farmaci antiparkinsoniani e, in particolare, alla levodopa.

BIBLIOGRAFIA

1. Lee MS, Lyoo CH, Ulmanen I et al (2001)
Genotypes of catechol-O-methyltransferase and response to levodopa treatment in patients with Parkinson's disease.
Neurosci Lett 298:131-134.
2. Chong DJ, Suchowersky O, Szumlanski C et al (2000)
The relationship between COMT genotype and the clinical effectiveness of tolcapone, a COMT inhibitor, in patients with Parkinson's disease.
Clin Neuropharmacol 23:143-148.
3. Lee MS, Kim HS, Cho EK et al (2002)
COMT genotype and effectiveness of entacapone in patients with fluctuating Parkinson' disease.
Neurology 58:564-567.
4. de la Fuente-Fernandez R, Nunez MA, Lopez E (1999)
The apolipoprotein E epsilon 4 allele increases the risk of drug-induced hallucinations in Parkinson's disease.
Clin Neuropharmacol 22:226-230.
5. Goetz CG, Burke PF, Leurgans S et al (2001)
Genetic variation analysis in Parkinson disease patients with and without hallucinations: case-control study.
Arch Neurol 58:209-213.
6. Makoff AJ, Graham JM, Arranz MJ et al (2000)
Association study of dopamine receptor gene polymorphisms with drug-induced hallucinations in patients with idiopathic Parkinson's disease.
Pharmacogenetics 10:43-48.
7. Wang J, Liu ZL, Chen B (2001)
Association study of dopamine D2, D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD.
Neurology 56:1757-1759.
8. Oliveri RL, Annesi G, Zappia M et al (1999)
Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced dyskinesias in PD.
Neurology 53:1425-1430.
9. Strong JA, Dalvi A, Revilla FJ et al (2006)
Genotype and smoking history affect risk of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease.
Mov Disord 21:654-659.
10. Zappia M, Annesi G, Nicoletti G (2005)
Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease.
An exploratory study. *Arch Neurol* 62:601-605.

11. Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K et al (2002)
Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease
by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors
expressing dopamine-synthesizing enzymes.
Hum Gene Ther 13:345-354.
12. Luo J, Kaplitt M, Fitzsimons et al (2002)
Subthalamic GAD gene therapy in a Parkinson's disease rat model.
Science 298:425-429.

EFFETTO DELLA L-DOPA SULLA MOTILITA' GASTROINTESTINALE A DIGIUNO

¹ G. Albani, ¹ N. El Assawy, ¹ M. De Gennaro, ² M. L. Petroni, ^{1, 3} A. Mauro

¹ Dipartimento di Neuroscienze,

² Divisione di Riabilitazione Metabolica - Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Piancavallo (Verbania)

³ Università degli studi di Torino

Nella malattia di Parkinson (MP) sono presenti diverse disfunzioni gastrointestinali quali, ad esempio, un ritardato svuotamento gastrico e la presenza di stipsi ostinata.

Diversi studi in letteratura suggeriscono un ruolo di queste alterazioni nella comparsa del deterioramento della risposta alla terapia cronica con L-dopa.

Scopo di questo studio è valutare l'attività mioelettrica gastrointestinale in pazienti con MP in diversi stati di malattia.

Sono stati 3 gruppi di pazienti con MP:

A) de novo, B) con fluttuazioni motorie, C) senza fluttuazioni motorie.

Il disegno di studio prevede:

- 1) 12 ore prima della registrazione la sospensione della terapia con L-dopa e digiuno
- 2) due sessioni di registrazione della attività elettrogastrografica (EGG) della durata di 45 minuti ciascuna, prima e dopo assunzione di L dopa.

La registrazione ECG prevede il posizionamento di 2 elettrodi registranti e di uno di riferimento sull'addome del paziente.

Il segnale elaborato permette di individuare le bande di frequenza corrispondenti ai diversi tratti del sistema gastrointestinale.

Nel soggetto normale sono presenti 3 bande di frequenza dominanti (FD): da 0-10 mHz (attività del colon), 10-35 mHz (attività del duodeno), 35-65 mHz (attività dello stomaco).

I parametri presi in considerazione sono: la potenza dei picchi della FD ed il coefficiente di instabilità (CI) delle FD, espresso come rapporto tra la deviazione standard e il valore medio della FD. I nostri risultati mostrano che, in assenza di L-dopa, nei gruppi di pazienti analizzati è presente una ridotta potenza dei picchi delle FD ed un elevato CI.

La somministrazione di L-dopa comporta una maggiore potenza dei picchi delle FD ed una riduzione del CI.

LA DISFAGIA ORO-FARINGEA NELLE SINDROMI PARKINSONIANE. ASPETTI CLINICO-ELETTROFISIOLOGICI E TERAPEUTICI.

¹ E. Alfonsi, ² C. Pacchetti, ¹ I. Maria Merlo, ¹ A. Lozza, ¹ C. Biancardi, ¹ A. Repetto, ¹ M. Glorioso, ² R. Zagaglia, ³ E. Martignoni, ^{2,4} G. Nappi

¹ Servizio di Neurofisiopatologia, IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia

² UO Disordini del Movimento e Malattia di Parkinson, IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia

³ Unità di Neuroriabilitazione e Disordini del Movimento, Istituto Scientifico di Veruno,

Fond. S. Maugeri IRCCS e Dipartimento di Scienze Mediche, Università "A. Avogadro", Novara

⁴ Dipartimento di Neurologia ed Otolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza"

La malattia di Parkinson e diverse sindromi parkinsoniane presentano numerosi segni clinici in comune, specialmente nelle fasi precoci della malattia.

Tale situazione rende spesso difficile una diagnosi differenziale precoce fra i vari quadri clinici.

Fra i vari sintomi, la disfagia è inclusa fra quelli che più frequentemente accomunano i vari parkinsonismi e rappresenta un serio problema clinico, in quanto si manifesta come difficoltà alla nutrizione o come aspirazione silente di cibi solidi o liquidi che determinano un sostanziale rischio per la vita del paziente.

Numerose tecniche strumentali vengono attualmente usate di supporto all'esame clinico per la valutazione della disfagia; fra queste, la videofluoroscopia, la manofluorografia e lo studio elettromiografico-cinesiografico delle fasi oro-faringee della deglutizione.

Tali metodiche hanno contribuito a far conoscere le caratteristiche della deglutizione dei pazienti con sindrome parkinsoniana, a differenziarne le caratteristiche della disfagia, spesso in base al quadro clinico, ed a quantificare la gravità della disfagia.

In alcuni casi la disfagia sembra correlarsi all'entità delle manifestazioni cliniche classiche della sindrome parkinsoniana, quali la bradicinesia e l'ipocinesia e potrebbe essere, almeno parzialmente anche influenzata dalla gravità dell'ipertonica plastica e dall'atteggiamento posturale del capo di tali pazienti.

In queste situazioni una correzione della terapia farmacologica con L-Dopa e/o dopamino-agonisti, in alcuni casi, come nella malattia di Parkinson, può migliorare significativamente il quadro clinico specifico in quanto tale trattamento interferisce sui circuiti sotto-corticali che connettono i gangli della base alla corteccia premotoria e supplementare motoria delle aree frontali.

In altri casi il quadro clinico della disfagia sembra essenzialmente in relazione a disfunzioni dei meccanismi automatici della deglutizione che hanno la loro organizzazione a livello dei centri bulbari della deglutizione con prolungamento o dissinergia della fase faringea e, per lo più, scarsa o assente inibizione fasica del muscolo cricofaringeo (porzione principale dello sfintere esofageo superiore) nella fase ipofaringea della deglutizione.

Quest'ultima condizione rende impossibile una modifica del quadro clinico con l'utilizzo delle classiche terapie farmacologiche.

Saranno in questi casi l'infiltrazione locale di tossina botulinica a livello dello sfintere esofageo superiore o la miotomia di tale sfintere a rappresentare le terapie di scelta.

L'ATTIVAZIONE FARMACOLOGICA DEI RECETTORI METABOTROPICI PER IL GLUTAMMATO mGlu4 RIDUCE LA DEGENERAZIONE NIGRO-STRIATALE IN TOPI TRATTATI CON 1-METIL-4-FENIL-1,2,3,6-TETRAIDROPIRIDINA

¹ G. Battaglia, ¹ C. L. Busceti, ¹ G. Molinaro, ¹ F. Biagioni, ¹ A. Traficante, ^{1, 2} S. Ruggieri, ^{1, 3} F. Nicoletti, ^{1, 3} V. Bruno

¹ Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed, Pozzilli, Italy

² Dipartimento di Neurologia, Università di Roma "La Sapienza"

³ Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università di Roma "La Sapienza"

La comprensione del ruolo dei recettori metabotropici per il glutammato (mGlu) nella regolazione dei meccanismi di neurodegenerazione/neuroprotezione nel sistema dopaminergico nigro-striatale si è enormemente evoluta negli ultimi 4-5 anni, suggerendo la possibilità che i recettori mGlu possano diventare dei possibili bersagli per nuovi agenti terapeutici capaci di rallentare la progressione della degenerazione dei neuroni dopaminergici nella malattia di Parkinson e disordini correlati.

Recenti evidenze indicano che l'attivazione dei recettori mGlu4 è in grado di alleviare i sintomi motori in diversi modelli animali sperimentali di parkinsonismo attraverso la riduzione del rilascio di GABA nella sinapsi striato-pallidale (Valenti et al., 2003, J. Neurosci., 23: 7218-7226; Marino et al., 2003, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 100: 13668-13673).

Noi abbiamo valutato se l'attivazione dei recettori mGlu4 fosse in grado di indurre un effetto neuroprotettivo nel modello murino di parkinsonismo sperimentale indotto da 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP).

Topi C57Black sono stati trattati con una singola dose di MPTP (30 mg/kg, i.p.) preceduta, 30 min prima, da una iniezione sistemica del modulatore allosterico positivo dei recettori mGlu4, N-fenil-7-(idrossiimino)ciclopropa[b]chromen-1a-carbossamide (PHCCC).

Il PHCCC è stato iniettato sia s.c. in chremofor el o i.p. in salina contenente 50% DMSO.

Il trattamento con PHCCC (3 o 10 mg/kg) ha significativamente ridotto la tossicità da MPTP, misurata attraverso analisi biochimica dei livelli striatali di dopamina e dei suoi metaboliti, e dall'analisi immunohistochimica per la tirosina idrossilasi, il trasportatore per la dopamina, e la proteina gliale fibrillare acida nello striato e nella sostanza nera.

In un'altra serie di esperimenti, una dose cumulativa più alta di MPTP (80 mg/kg suddivisa in 4 iniezioni a due ore di intervallo) è stata iniettata in topi mGlu4^{-/-} e nei topi di controlli Sv129/CD1. Questa dose più alta è stata usata perché i topi Sv129/CD1 sono meno sensibili alla tossicità da MPTP.

La somministrazione sistemica di PHCCC è stata protettiva nei topi di controllo ma era inefficace nei topi mGlu4^{-/-}.

Infine, l'infusione unilaterale di PHCCC nel globo pallido esterno ha indotto un effetto neuroprotettivo sia a livello dello striato che della sostanza nera, nel lato dell'infusione, contro la tossicità da MPTP.

Questi dati supportano l'ipotesi che i recettori mGlu4 sono potenziali bersagli per il trattamento sperimentale del parkinsonismo.

"OTHELLO'S SYNDROME" IN PAZIENTI PARKINSONIANI DI ETÀ MEDIO/GIOVANILE CON DISABILITÀ LIEVE/MODERATA

**A. Cannas, P. Solla, G. L. Floris, E. Marcia, G. L. Deiana, P. Fulgheri, G. Salis,
P. Tacconi, M. G. Marrosu**

*Centro per i Disturbi del Movimento. Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Neurologiche,
Sezione Neurologia. Università di Cagliari*

Othello's syndrome (OS) è un raro disturbo psichiatrico di tipo paranoideo descritto sia nelle psicosi organiche che in quelle funzionali.

Nelle psicosi organiche occorre più frequentemente tra gli alcolisti cronici maschi e nei pazienti con demenza.

A tutt'oggi, solo due casi di OS sono stati descritti in soggetti affetti da malattia di Parkinson (MdP) trattati con farmaci dopaminergici.

Presentiamo sei pazienti affetti da MdP di età medio-giovanile e con disabilità motoria lieve-moderata, che dopo alcuni anni di terapia dopaminergica hanno sviluppato una OS.

Ogni paziente è stato studiato per età, sesso ed età all'esordio della MdP.

Sono stati valutati, inoltre, all'insorgenza della OS: anni di MdP, tipo e dosaggio dei farmaci dopaminergici, disabilità motoria (H/Y e UPDRS-III scores), stato cognitivo (GDS e MMSE scores) e neuroimaging (MRI or CT).

Particolare cura è stata posta nel valutare la preesistenza, o la coesistenza, con la OS di disturbi psichiatrici minori e di fluttuazioni motorie, correlabili con il trattamento cronico con L-Dopa.

Si è indagato sull'uso, od abuso, di alcol, e sull'esistenza di una specifica personalità premorbosa. Abbiamo indagato sulla presenza, nella famiglia dei pazienti, di precedenti di schizofrenia, paranoia, disturbi di personalità, nevrosi ed alcolismo cronico.

Tutti i pazienti sono risultati di sesso maschile con età media di 52.5 ± 2.4 , età media all'esordio della MdP di 47.5 ± 3.7 , durata media di terapia antiparkinson di 4.2 ± 1.8 anni; H/Y media score di 2.6 ± 0.4 , UPDRS-III media score di 16.3.

La compromissione cognitiva media è risultata assente o trascurabile, così come la presenza di atrofia cerebrale con le tecniche di neuroimaging.

Con certezza assoluta, nessun paziente faceva abuso di alcool.

Due pazienti, qualche anno dopo l'inizio della terapia dopaminergica, hanno sviluppato, in maniera del tutto coincidente con l'insorgenza del delirio di gelosia, un comportamento francamente psicotico. In essi, infatti, l'OS era accompagnata rispettivamente da allucinazioni uditive e da un comportamento sessuale aberrante, culminato in un incesto nel primo caso, e da un comportamento parafilico, oggetto di denuncia penale, nel secondo.

Due pazienti, infine, presentavano storia familiare positiva per disturbi psichiatrici di tipo schizofrenico, e uno di questi per alcolismo cronico.

In tutti i casi è stata di fondamentale importanza la riduzione del dosaggio dei farmaci dopaminergici. Di grande rilevanza clinica è stata l'introduzione di un neurolettico atipico: quetiapina in due casi e clozapina in quattro.

In un caso si è avuta la scomparsa del delirio, in cinque un soddisfacente miglioramento, con declassamento del delirio ad "esagerata gelosia".

Noi riteniamo che questo delirio paranoideo sia poco studiato, ed erroneamente sottovalutato, nella MdP, dove può presentare peculiarità del tutto originali, correlabili sia con la terapia dopaminergica, sia con le caratteristiche cliniche della malattia, in relazione all'età del paziente, al grado di disabilità motoria ed al grado di compromissione cognitiva.

In particolare, nei pazienti di età medio-giovanile e disabilità lieve-moderata, noi riteniamo che esprima un disturbo psichiatrico latente o misconosciuto.

E' nostra opinione che la OS debba essere tenuta in grande considerazione anche nella MdP, non per un fatto conoscitivo puramente accademico, ma anche a causa della sua ben nota associazione con la violenza, che può sfociare sia nel suicidio che, più frequentemente, nell'omicidio della/del partner.

MUTAZIONI DEL GENE LRRK2 E MALATTIA DI PARKINSON IN SARDEGNA

¹ G. Cossu, ¹ M. Van Doeselaar, ² M. Deriu, ¹ M. Melis, ¹ A. Molari, ¹ F. Zonza, ¹ A. Di Fonzo, ^{2, 3} B. A. Oostra, ² V. Bonifati

¹ U.O. di Neurologia e Stroke Unit A.O. "G. Brotzu" Cagliari

² Department of Clinical Genetics, Erasmus MC Rotterdam

³ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Milano, e Fondazione "Ospedale Maggiore" Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano

Numerose mutazioni patogenetiche del gene LRRK2 sono state recentemente descritte in pazienti con malattia di Parkinson (PD) familiare e sporadica.

La mutazione Gly2019Ser è risultata assai frequente tra le popolazioni nordafricane di etnia araba, ebrei Askenazi ed in pazienti provenienti dalla penisola iberica.

Un'altra mutazione (Arg1441Gly) è risultata frequente nella popolazione Basca.

La Sardegna costituisce un isolato genetico e la peculiare struttura genica dei Sardi ha dimostrato analogie con quella dei Baschi.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare la prevalenza delle mutazioni Gly2019Ser ed Arg1441Gly in 80 pazienti Sardi affetti da PD (70 casi sporadici, 10 familiari) ed in 47 controlli età-correlati, tutti di origine Sarda.

La mutazione Gly2019Ser è stata riscontrata, in eterozigosi, in un paziente ed in un controllo, mentre non è stato accertato alcun portatore della mutazione Arg1441Gly (né delle meno frequenti Arg1441Cys o Arg1441His).

I nostri risultati dimostrano che la mutazione LRRK2 "Basca" è molto rara o addirittura assente nella popolazione Sarda.

La mutazione Gly2019Ser, pur presente, ha mostrato tra i nostri pazienti una prevalenza nettamente inferiore rispetto a quella osservata in popolazioni Nord-Africane, Iberiche o Medio-orientali appartenenti alla medesima area mediterranea.

La presenza di un carrier di 85 anni LRRK2 Gly2019Ser, neurologicamente sano, supporta l'ipotesi di un'incompleta penetranza di tale mutazione.

DISCINESIE E LIVELLI PLASMATICI DI OMOCISTEINA IN PAZIENTI PARKINSONIANI IN TRATTAMENTO CON L-DOPA

C. Dell'Aquila, S. Zoccolella, V. Cardinali, A. Fraddosio, R. Mastronardi, G. Iliceto, M. de Mari, P. Lamberti

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche - Università di Bari

Introduzione

Numerosi studi trasversali e due studi prospettici hanno dimostrato la presenza di elevati livelli plasmatici di omocisteina in pazienti parkinsoniani in trattamento con L-Dopa.

Alcuni autori, basandosi sull'osservazione in vitro ed in vivo dell'effetto tossico dell'omocisteina sui neuroni dopaminergici della substantia nigra, ipotizzano che l'aumento dei livelli plasmatici di omocisteina indotto dalla L-Dopa possa giocare un ruolo nella progressione della Malattia di Parkinson e nell'insorgenza delle complicanze motorie della terapia a lungo termine con L-Dopa (wearing-off, on-off e discinesie).

Obiettivo del nostro studio è verificare un'eventuale relazione tra i livelli plasmatici di omocisteina in pazienti parkinsoniani in trattamento con L-Dopa e la presenza di discinesie.

Materiali e Metodi

Sono stati reclutati 52 pazienti affetti da Malattia di Parkinson idiopatica in trattamento con L-Dopa: 26 con discinesie e 27 senza discinesie.

Sono stati inclusi pazienti con uno stadio di malattia ≤ 3 (scala di Hoehn-Yahr) ed in terapia con L-Dopa da almeno un anno.

Sono stati esclusi pazienti con cause note di iperomocisteina ed in trattamento con I-MAO o inibitori delle COMT.

La presenza di movimenti involontari è stata valutata tramite intervista ai pazienti ed ai care-givers, esame neurologico e utilizzo della parte IV dell'UPDRS.

In tutti i pazienti sono stati determinati i livelli plasmatici di omocisteina, vitamina B12 e folati ed i due gruppi sono stati confrontati per durata di malattia, durata del trattamento con L-Dopa e dose media di L-Dopa pro die.

Risultati

Nessuna differenza significativa tra i due gruppi è stata osservata nei livelli plasmatici di omocisteina, vitamina B12 e folati.

Livelli plasmatici di omocisteina maggiori di 12 mmol/L sono stati osservati nell'88.5% dei pazienti con discinesie e nel 74% dei pazienti senza discinesie.

L'analisi con test di regressione multipla corretta per livelli di B12, folati, età e durata di malattia ha dimostrato che il rischio per discinesie in pazienti parkinsoniani in trattamento con L-Dopa aumenta progressivamente con l'aumento dei valori plasmatici di omocisteina (RR: 12.03; 95%CI: 1.01-143.2; $p=0.004$).

I risultati da noi ottenuti supportano l'ipotesi che l'omocisteina giochi un ruolo nello sviluppo delle discinesie nei pazienti parkinsoniani in trattamento con L-Dopa.

FLUTTUAZIONI MOTORIE IN CORSO DI MONOTERAPIA CON DOPAMINOAGONISTI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

² P. Del Dotto, ¹ C. Logi, ¹ C. Berti, ² C. Lucetti, ¹ U. Bonuccelli

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

² U.O.C. Neurologia, Ospedale Versilia, Viareggio

Fluttuazioni motorie e discinesie rappresentano una comune complicanza della terapia a lungo termine con L-dopa, mentre raramente compaiono durante la monoterapia con dopaminoagonisti. In questo studio è stata valutata l'eventuale comparsa di complicanze motorie in pazienti con Malattia di Parkinson (MP) trattati per almeno 4 anni con dopaminoagonisti in monoterapia.

Nella nostra casistica sono stati individuati 42 pazienti con queste caratteristiche (23 trattati con pergolide, 12 con ropinirolo e 7 con pramipexolo).

I pazienti venivano istruiti a compilare un diario orario giornaliero delle funzioni motorie (dalle ore 8 alle ore 20) per 1 mese.

I pazienti che riportavano fluttuazioni motorie o discinesie venivano successivamente valutati in clinica per un periodo di 12 ore (dalle ore 8 alle ore 20) mentre assumevano la terapia usuale mediante UPDRS (esame motorio) e tapping test eseguiti ogni ora.

Dai diari risultava che 10 pazienti presentavano fluttuazioni a tipo "wearing-off" (5 con ropinirolo, 2 con pergolide e 3 con pramipexolo).

Nessun paziente riportava la comparsa di discinesie.

La valutazione oggettiva (UPDRS e tapping test) confermava la presenza di fluttuazioni a tipo "wearing-off" in 7 pazienti (4 con ropinirolo, 2 con pergolide, 1 con pramipexolo).

Nessun paziente presentava discinesie.

Questi dati suggeriscono che fluttuazioni motorie semplici sono possibili in pazienti con MP in monoterapia con dopaminoagonisti, particolarmente in quelli con maggior durata di malattia e terapia.

Nella patogenesi di questo fenomeno sono probabilmente coinvolti meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici.

L'APPROCCIO PROTEOMICO ALLO STUDIO DELLA MALATTIA DI PARKINSON

¹ M. Fasano, ¹ S. Mila, ¹ M. Colapinto, ¹ B. Bergamasco, ² L. Lopiano

¹ Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale e Centro di Neuroscienze, Università dell'Insubria, Busto Arsizio (VA)

² Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

La scoperta di geni associati a rare forme monogeniche di malattia di Parkinson ha apportato nuove informazioni sui meccanismi patogenetici della malattia.

Deficit della funzionalità mitocondriale, stress ossidativi e nitroso/nitrico, accumulo di proteine aberranti/non ripiegate, e disfunzioni del sistema ubiquitina-proteasoma sono certamente coinvolte nella patogenesi delle forme familiari e genetiche di PD.

La proteomica è una disciplina post-genomica che permette di affrontare in modo globale l'analisi delle differenze nell'insieme delle proteine di un determinato tessuto in determinate condizioni.

Le metodologie proteomiche sono state applicate all'analisi delle variazioni del quadro proteico in campioni di substantia nigra pars compacta da autopsie di pazienti parkinsoniani, permettendo di evidenziare a livello molecolare il quadro di stress ossidativo che caratterizza il processo patogenetico.

Questi dati hanno rappresentato la prima testimonianza in letteratura dell'applicazione della proteomica allo studio della malattia di Parkinson.

Successivamente abbiamo rivolto la nostra attenzione ad un modello cellulare di tossicità dopamina-dipendente.

La linea cellulare di neuroblastoma umano SH-SY5Y è stata trasformata per esprimere stabilmente un aumentato livello di alfa-sinucleina, la proteina che costituisce i corpi di Lewy.

Al contrario di quanto riportato in letterature per le transfezioni transienti, questa linea cellulare si è mostrata meno suscettibile alla tossicità da dopamina, mostrando come livelli sub-tossici della proteina abbiano effetto protettivo.

Il metodo proteomico ha permesso di identificare oltre 40 proteine la cui presenza varia sensibilmente in funzione dello stimolo ossidativo, riconducibili alla regolazione di diverse vie metaboliche. Infine, la proteomica si rivela essere un'eccellente tecnica per la ricerca di marcatori periferici della malattia.

Scartando la ricerca di marcatori liquorali per l'invasività del prelievo, e di marcatori plasmatici per la grande abbondanza di proteine principali che mascherano quelle meno abbondanti, la nostra attenzione si è concentrata sui linfociti periferici.

Confrontando il quadro di espressione proteica in pazienti affetti di malattia di Parkinson sporadica con pazienti soggetti a DBS (con conseguente riduzione della terapia farmacologica) abbiamo individuato alcune proteine la cui alterazione è riconducibile allo stress ossidativo indotto da L-DOPA.

Inoltre, confrontando i pazienti DBS con controlli di età e sesso confrontabili, abbiamo individuato dieci potenziali marcatori della malattia.

EQUILIBRIO E PASSAGGI POSTURALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON: CARATTERISTICHE, RISPOSTA AL TRATTAMENTO E CORRELAZIONI CON FATTORI CLINICI, FUNZIONALI E PSICO-SOCIALI

¹ G. Ferriero, ¹ F. Franchignoni, ² C. Pasetti, ³ M. Grassi, ³ A. Artuso,
⁴ M. Burattin, ^{3, 5} E. Martignoni

¹ Servizio di Fisiatria Occupazionale ed Ergonomia

² Divisione di Neurologia

³ Servizio di Neuroriabilitazione e Disordini del Movimento

⁴ Divisione di Recupero e Rieducazione Funzionale, Istituto Scientifico di Veruno (NO), Fondazione "Salvatore Maugeri" IRCCS

⁵ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università del Piemonte Orientale, Novara

L'insicurezza nell'equilibrio e le difficoltà nell'eseguire passaggi di postura nei soggetti con malattia di Parkinson (MP) stanno ricevendo crescente attenzione in ambito clinico e di ricerca, come conseguenza della loro scarsa risposta al trattamento farmacologico, del loro impatto diretto sull'autonomia nelle attività di vita quotidiana e sul rischio di cadute, e della loro risposta positiva a specifici esercizi riabilitativi.

Scopo di questo lavoro è valutare l'equilibrio e le abilità nei passaggi posturali in soggetti con MP in degenza neuroriabilitativa, studiando la gravità di questi disturbi e le loro modifiche dopo trattamento in raffronto ad una serie di parametri clinici, funzionali e psicosociali.

La miglior comprensione dei rapporti tra tutti questi parametri è un requisito essenziale per meglio valutare i pazienti con MP e sviluppare interventi clinici e riabilitativi più mirati.

Materiale e Metodi

Soggetti:

Sono stati osservati 34 pazienti con MP (18 M, 16 F; di età media 72 con durata media di malattia di 7 anni) consecutivamente ricoverati presso l'Istituto Scientifico di Veruno per trattamento farmacologico e riabilitativo.

I pazienti sono stati valutati all'inizio e al termine del ciclo terapeutico con i seguenti strumenti di valutazione:

- la Berg Balance Scale (BBS), per la valutazione dell'equilibrio;
- la Scala dei Passaggi Posturali (SPP), che valuta le abilità motorie nei compiti di raddrizzamento da terra, alzarsi dal letto e rotolamento;
- la Fear of Falling Measure (FFM), che indaga la paura di cadere;
- la Activities-specific Balance Confidence (ABC) scale, che studia la confidenza nell'equilibrio durante l'esecuzione di specifiche attività di vita quotidiana;
- l'UPDRS 3.0 sezioni II "attività della vita quotidiana" e III "esame motorio";
- la stadiazione secondo Hoehn & Yahr (HY);
- la scala di Schwab & England (SE).

I soggetti sono stati sottoposti anche ad una valutazione basale con i questionari PDQ-39 (per qualità di vita) e Impact on Participation and Autonomy (IPA, per il grado di autonomia e di partecipazione nella vita quotidiana).

Analisi statistica:

Sono state analizzate la capacità dei test di rilevare cambiamenti nei parametri studiati (t test per dati appaiati) e le inter-relazioni tra le variabili oggetto di ricerca (coefficiente di correlazione di Spearman).

Risultati

Si sono rilevati:

- 1) una buona correlazione tra BBS (equilibrio) e SPP (passaggi posturali) ($r_s = .65$) e, in minor misura, tra entrambi questi parametri e:
 - a) la paura di cadere (FFM) e la confidenza nell'equilibrio (ABC scale) (r_s tra $.46$ e $.58$);
 - b) le valutazioni cliniche (UPDRS, HY e SE) (r_s tra $.30$ e $.44$);
- 2) una variazione significativa tra prima e dopo trattamento sia della UPDRS sez. II e III (ma non di HY e SE), sia - in maggior misura - della BBS e della SPP, così come della FFM e della ABC scale;
- 3) una correlazione elevata tra FFM e ABC scale ($r_s = .78$) e discreta di entrambe con le problematiche analizzate dall'IPA;
- 4) una significativa correlazione tra qualità di vita (PDQ-39) e grado di autonomia e partecipazione (IPA sez. I-IV).

Conclusioni

Lo studio ha evidenziato la frequente presenza di disturbi dell'equilibrio e dei passaggi posturali nei pazienti con MP, disturbi che si riducono significativamente dopo l'intervento terapeutico.

L'insicurezza nell'equilibrio e nei passaggi posturali hanno mostrato significative correlazioni tra loro, con il quadro clinico (UPDRS sez. II e III, HY e SE) e con la paura di cadere (FFM) e la confidenza nell'equilibrio.

EFFETTO DELLA INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CON CLOZAPINA E QUETIAPINA IN PARKINSONIANI CON ALLUCINAZIONI FARMACOINDOTTE

**¹ F. Morgante, ¹ A. Epifanio, ² M. Zappia, ³ R. Marconi, ⁴ E. Spina, ¹ A.E. Di Rosa,
¹ P. Girlanda, ¹ A. Quartarone, ¹ P. La Spina, ⁵ A. Quattrone, ¹ L. Morgante**

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

² Dipartimento di Neuroscienze, Università di Catania

³ Divisione di Neurologia, Ospedale Misericordia, Grosseto

⁴ Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina

⁵ Istituto di Neurologia, Università Magna Grecia, Catanzaro

I disturbi psicotici si presentano in circa il 30% dei pazienti trattati cronicamente con terapia dopaminergica.

La clozapina è il farmaco più efficace nel controllare tali sintomi senza provocare peggioramento del parkinsonismo, sebbene il suo uso sia limitato dal rischio di agranulocitosi.

La quetiapina è un nuovo antipsicotico che non presenta rischi ematologici. In uno studio precedente avevamo valutato l'efficacia e la tollerabilità della quetiapina nei confronti della clozapina nei pazienti parkinsoniani con psicosi dopaminergica.

Erano stati arruolati 40 pazienti consecutivi affetti da psicosi dopaminergica, randomizzati per essere trattati con Clozapina (12.5-50 mg; n = 20) o Quetiapina (50-200 mg; n = 20) per 12 settimane e valutati da un "blinded rater" usando la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), la Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) parte II e III e l'Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS).

Entrambi i trattamenti avevano determinato un miglioramento significativo dei sintomi psicotici ($p < 0.001$) e delle discinesie ($p < 0.05$) senza compromissione motoria (Fase 1).

Nel presente studio sono stati successivamente avviati ad un periodo di successivo follow-up di 6 mesi i pazienti che subivano una risoluzione completa delle allucinazioni (clozapina = 10 e quetiapina = 11) (Fase 2), al termine del quale la condizione motoria e psichiatrica rimaneva immutata.

Seguiva un periodo di lenta e graduale sospensione della terapia con clozapina (6,25 mg a scalare ogni 2 settimane) e della quetiapina (25 mg a scalare ogni 2 settimane) sino alla totale sospensione che avveniva in un periodo variabile tra 1 e 3 mesi in relazione ai dosaggi.

La sospensione del trattamento determinava una ricomparsa delle allucinazioni in 5 pazienti con clozapina e in 4 con quetiapina che richiedeva una ripresa della terapia a dosaggi più alti.

La ricomparsa delle allucinazioni correlava significativamente col punteggio BPRS per le allucinazioni (item 10) ricavato in baseline prima dell'inizio della terapia antipsicotica: specificatamente i pazienti che presentavano ricomparsa delle allucinazioni avevano punteggi più elevati prima di iniziare il trattamento antipsicotico.

E' pertanto possibile che la sospensione, lenta e graduale del trattamento antipsicotico, sia realizzabile esclusivamente in pazienti con allucinazioni di lieve entità mentre i pazienti con forme più gravi dovrebbero continuare cronicamente il trattamento.

TOPOGRAFIA DEL DANNO VASCOLARE ISCHEMICO SOTTOCORTICALE E CORRISPETTIVO NEUROPSICOLOGICO

M. Peducci, E. Saggese, C. Balucani, A. Lanari, N. Tambasco, P. Calabresi, L. Parnetti

Clinica Neurologica, Università di Perugia, Ospedale Silvestrini, S. Andrea delle Fratte, - Perugia

Le alterazioni vascolari sottocorticali, ed in particolare quelle della sostanza bianca (WML), rivestono notevole interesse per il ruolo fisiopatologico che giocano in molteplici patologie del SNC. Studi su popolazione ne confermano il ruolo di indicatore indipendente di deterioramento cognitivo, nonché di fattore di rischio per ictus e malattia di Alzheimer, assieme alle lesioni dei gangli della base (BGL). Esse inoltre rappresentano l'elemento caratterizzante quelle eterogenee entità definite "parkinsonismo vascolare".

Nella pratica clinica vi è l'esigenza di quantificare le alterazioni sottocorticali documentate dalle neuroimmagini (TC e MRI) e di averne il corrispettivo sul piano funzionale, in particolare quello cognitivo.

A tal proposito abbiamo quantificato il danno vascolare ischemico sottocorticale a livello neuroradiologico (MRI) ed a livello neuropsicologico in 110 pazienti consecutivamente afferiti presso la nostra Clinica. A tal fine abbiamo utilizzato la scala semiquantitativa ARWMC (Wahlund et al., 2001), che permette di ottenere due punteggi separati (WML e BGL), e la HIV Dementia Scale (HDS, van Harten et al., 2004), strumento specificamente disegnato per la rilevazione del danno disesecutivo sottocorticale. Sono stati esclusi tutti i soggetti con patologie sottocorticali non vascolari (idrocefalo normoteso, sclerosi multipla) e quelli con franca demenza.

Dei 110 pazienti, 49 presentavano solo WML; 60 avevano sia WML che BGL; un soggetto presentava solo BGL. I punteggi dell'HDS correlavano in maniera inversa, statisticamente significativa, sia con il punteggio delle WML che con quello delle BGL. La caduta del punteggio dell'HDS risultava però più importante in relazione al punteggio delle BGL.

I nostri dati suggeriscono che:

- 1) le lesioni isolate dei gangli della base sono rare;
- 2) frequente è invece l'associazione delle lesioni della sostanza bianca con quelle dei gangli della base;
- 3) tale associazione probabilmente determina un sinergismo nella induzione del danno cognitivo.

LA SCINTIGRAFIA CARDIACA CON ¹²³I-mIBG (METAIODIOBENZILGUANIDINA) NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA PARKINSON IDIOPATICO E PARKINSONISMI ATIPICI

¹ A. Petrone, ² A. Bagnato, ⁴ P. Mancuso, ² S. Cardei, ³ S. Valentini, ⁴ F. De Rose, ² P. C. Iozzo

¹ U.S.S. "Malattie Extrapiramidali" U.O. di Neurologia - Azienda Ospedaliera di Cosenza

² U.O. di Medicina Nucleare – Azienda Ospedaliera di Cosenza

³ U.O. di Neuroradiologia – Azienda Ospedaliera di Cosenza

⁴ U.O. di Cardiologia "Mariano Santo" – Azienda Ospedaliera di Cosenza

La diagnosi differenziale fra malattia di Parkinson e parkinsonismi atipici è fondamentale clinicamente.

La scintigrafia cardiaca con ¹²³I-mIBG, nei casi incerti, si è dimostrata utile nel differenziare il parkinson idiopatico dall'atrofia multisistemica (AMS) e dalla paralisi sopranucleare progressiva (PSP). La noradrenalina è il mediatore chimico delle terminazioni post-gangliari simpatiche che agisce sui recettori α_1 e β_1 , la mIBG è un suo analogo che ci permette di esplorare la funzionalità delle terminazioni simpatiche post-gangliari localizzate sul miocardio.

Sono stati studiati 50 pazienti (28 maschi e 22 femmine), di età compresa fra i 52 e i 76 anni, esenti da diabete, amiloidosi, insufficienza renale cronica e patologie cardiache.

Tutti i pazienti sono stati studiati in wash-out farmacologico.

Dei 50 pazienti esaminati: 25 erano affetti da malattia di Parkinson, 10 da parkinsonismo atipico (6 MSA, 4 PSP) e 15 erano soggetti normali.

In tutti i pazienti sono state effettuate: scintigrafia cardiaca con ¹²³I-mIBG, scintigrafia cerebrale con ¹²³I-ioflupane e RM encefalo da 1,5 tesla.

I pazienti sono stati sottoposti a TILT TEST, holter cardiaco per la valutazione dell'heart rate variability e massaggio del seno carotideo sotto monitoraggio elettrocardiografico.

La scintigrafia con ¹²³I-mIBG è stata effettuata in condizioni di riposo con gamma-camera a doppia testa Picker "Axis" equipaggiata con collimatori ad alta risoluzione e per le basse energie.

Le immagini planari sono state acquisite a 15 minuti e 180 minuti dalla somministrazione e.v. di 111 MBq di ¹²³I-mIBG, utilizzando una matrice di 256x256; la SPECT è stata acquisita a 190 minuti dalla somministrazione del tracciante.

L'analisi qualitativa delle immagini è stata effettuata sulle sezioni trasversali, coronali e sagittali mentre la quantitativa è stata eseguita su fette trasversali sommate; un template costituito da ROI circolari è stato posizionato sulle pareti cardiache (laterale, anteriore, inferiore e settale) e sul mediastino, il rapporto ROI cuore-ROI mediastino/ROI mediastino è stato utilizzato come misura della captazione cardiaca.

I valori di uptake sulle pareti cardiache sono risultati normali nei pazienti con parkinsonismo atipico al pari dei soggetti di controllo.

Nettamente ridotta o assente è risultata la captazione cardiaca nei soggetti affetti da Parkinson idiopatico.

La scintigrafia con ¹²³I-mIBG è una tecnica non invasiva che ci consente di esplorare il sistema simpatico cardiaco post-gangliare che risulta alterato nei pazienti affetti da MP, anche se privi di segni clinici di disautonomia, e normale nell'AMS e nella PSP.

LA DBS (Deep Brain Stimulation) NELLA SINDROME DI TOURETTE "REFRACTORY"

¹ M. Porta, ² D. Servello

¹ Centro Tourette – U.O. di Neurologia Policlinico San Marco - Bergamo/ Zingonia

² U.O. di Neurochirurgia Funzionale – Istituto Galeazzi – Milano

Gli AA presentano l'esperienza ottenuta da Novembre 2004 in 20 pazienti (età:17-46 anni; sesso: 15 maschi-5 femmine) con quadro clinico caratteristico della Sindrome di Tourette (TS) (4 con forma "full blown", 16 "plus"), resistenti ai trattamenti convenzionali ed anche a quelli innovativi (tetrabenazina, guanfacina, aripiprazolo, tossina botulinica in loco, ed altri).

I pazienti sono stati sottoposti in 19 casi a stimolazione talamico bilaterale a livello del CM/complesso parafascicolare, ed in 1 caso del globo pallido (GPI bilateralmente).

Questo target è scelto per il quadro prevalentemente distonico-ipertonico dei tic motori.

I candidati giudicati "resistant" sono stati selezionati accuratamente a livello: clinico, neuropsicologico, neuroradiologico.

Dopo la DBS i pazienti sono stati regolarmente controllati con follow up clinico, strumentale, neuropsicologico.

Alla luce dei dati ottenuti le conclusioni che si possono trarre sono:

- (a) la DBS rappresenta una metodica utile e sicura, in termini di "side effects", in casi di TS "refractory";
- (b) il monitoraggio dell'outcome terapeutico mostra col tempo un progressivo miglioramento della clinica con "alleggerimento" dell'intake farmacologico;
- (c) l'azione della DBS si esplica sia a livello dei tic motori, che di quelli sonori, ma anche a livello del complicato quadro fenomenologico delle forme plus [SIB (Self Injuring Behaviour), ADHD (Attention Deficit Hypermotricity Syndrome), NOSI (Non Oscene Socially Inadequate Behaviour), OCB (Obsessive Compulsive Behaviour)].

Ciò dimostra come anche il quadro di alterazioni comportamentali sia da annoverarsi nell'ambito della TS.

La stessa sindrome assume sempre più connotazioni neurologico-organiciste; cioè i disturbi comportamentali sembrano far parte della patologia in oggetto.

Gli aspetti tecnici della DBS nei pazienti con TS vengono discussi in dettaglio così come sono discusse le varie problematiche incontrate nella regolazione dei parametri (disregolazione DBS, studi on/off, effetti collaterali).

MODIFICAZIONI DEL METABOLISMO CEREBRALE IN CORSO DI TERAPIA CON LEVODOPA NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON DE NOVO

¹ S. Ramat, ¹ P. Marini^o, ³ M. T. R. De Cristofaro, ³ C. Polito, ² M. Paganini, ³ A. Pupi, ¹ S. Sorbi

¹ Clinica Neurologica I, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze

² Clinica Neurologica II, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze

³ Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze

Introduzione

L'alterazione dei circuiti cortico-striato-talamo-corticali provocata dalla deplezione dopaminergica nella malattia di Parkinson (PD) si traduce nella sintomatologia motoria e non motoria tipica della malattia.

La terapia con levodopa (LD) è la più efficace per il controllo dei sintomi della malattia.

Lo studio si propone di esaminare le modificazioni di tali circuiti in un campione di pazienti affetti da PD in fase iniziale dopo tre mesi di terapia con LD, utilizzando la metodica PET con FDG.

Materiali e Metodi

Lo studio comprende 20 pazienti affetti da PD (5 femmine, 15 maschi; età media 65.2 ± 5.5 anni) in fase precoce (durata media dall'insorgenza della sintomatologia 21 ± 9 mesi, Hoehn & Yahr 1.5 ± 0.5 , UPDRS III 13.0 ± 5.5), senza deterioramento cognitivo e senza alterazioni del tono dell'umore.

Nessuno dei pazienti era stato trattato in precedenza con farmaci specifici per PD.

La PET con FDG, associata alla valutazione clinica (UPDRS, Hoehn & Yahr, Schwab & England), è stata eseguita in due momenti successivi: prima dell'inizio della terapia e dopo tre mesi dall'inizio della terapia con LD per os (300 mg/die).

Le immagini PET, allineate per lato sulla base dell'emisfero colpito (primarily affected hemisphere: PAH), sono state analizzate con SPM2.

La PET con FDG è stata eseguita anche in 20 soggetti di controllo di pari età.

Risultati

Rispetto ai controlli, nei pazienti PD è stata riscontrata bilateralmente una significativa riduzione del metabolismo nel giro paraippocampale (BA 30) e nel giro precentrale (BA6); nel PAH è stato riscontrato ipometabolismo nelle seguenti aree: temporale (BA 22, BA 38, BA 39), frontale mediale (BA 6), frontale superiore (BA 8) e nel nucleo subtalamico (STN).

Un relativo incremento metabolico è stato rilevato nel globo pallido laterale e nel giro del cingolo anteriore (BA 24) del PAH, nel giro frontale mediale (BA 11) dell'emisfero controlaterale.

La terapia con LD, oltre ad un significativo miglioramento della sintomatologia motoria, ha determinato un aumento del metabolismo in entrambi i nuclei subtalamici e nel giro del cingolo del PAH, che in condizioni di base risultavano ipometabolici rispetto ai controlli; in seguito alla terapia una riduzione del metabolismo è stata riscontrata nel giro frontale inferiore (BA9) e nel giro temporale inferiore (BA 21) dell'emisfero controlaterale e nel verme cerebellare.

Conclusioni

Le alterazioni del metabolismo nell'ambito del circuito cortico-subtalamico-pallido-talamo-corticale possono essere l'espressione delle variazioni dell'attività glutamatergica ipotizzate nei pazienti affetti da PD.

L'ipometabolismo del STN si normalizza in seguito alla terapia con LD, suggerendo una regolarizzazione LD dipendente dell'input aminoacidico del STN.

Le alterazioni riscontrate nei pazienti PD rispetto ai soggetti di controllo nelle regioni ippocampali e paraippocampali ricalcano il profilo dei pazienti affetti da malattia di Alzheimer, supportando l'ipotesi di una possibile sovrapposizione fra queste due malattie neurodegenerative.

PERDITA PROGRESSIVA DEI NEURONI DOPAMINERGICI DELLA SUBSTANTIA NIGRA IN TOPI MUTANTI ENGRAILED

P. Sgadò, C. M. Viaggi, F. V. Aglini, G. U. Corsini

Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Farmacologia, Università di Pisa

I fattori di trascrizione a omeodominio Engrailed-1 e Engrailed-2 (En1 e En2), sono necessari per la sopravvivenza dei neuroni dopaminergici nigrali dai primissimi stadi di sviluppo e durante tutta la vita di queste cellule (Simon et al., 2001; Alberi et al., 2004).

In topi con alterazioni genetiche nei geni Engrailed (En1+/-/En2-/- o EnHT) è stata osservata una degenerazione progressiva di neuroni dopaminergici della substantia nigra (SN), nei primi tre mesi di vita (Sgadò et al., submitted).

In questi topi transgenici, le cellule dopaminergiche nigrali, normali alla nascita, subiscono una riduzione progressiva fino ad una perdita del 70%, mentre le cellule dopaminergiche adiacenti del tegmento ventrale (VTA), che pure esprimono i geni Engrailed, non subiscono alterazioni.

L'analisi delle alterazioni a carico del sistema dopaminergico nei topi EnHT ha evidenziato alterazioni del circuito nigrostriatale sia dal punto di vista funzionale che molecolare attribuibili alla caduta di dopamina nello striato.

Dall'analisi dettagliata del sistema dopaminergico è stato evidenziato l'instaurarsi di meccanismi di compenso a livello di neurotrasmissione dopaminergica.

A fronte di una perdita di cellule dopaminergiche del 70% nella SN, la caduta di dopamina nello striato supera il 60% nella fase di attiva degenerazione, mentre si attesta, a stadi post-degenerativi, intorno al 40%, indicando chiaramente l'instaurarsi di meccanismi compensatori.

In questo modello animale di malattia di Parkinson, ottenuto mediante l'inattivazione genetica dei geni Engrailed (Sgadò et al., submitted), il processo degenerativo è naturale, lento e graduale. L'analisi di questo modello è particolarmente interessante poiché consente l'osservazione del graduale meccanismo di neurodegenerazione progressiva dei neuroni dopaminergici nigrostriatali e lo studio di tutte le alterazioni ad essa collegate.

IL RUOLO DELLA RIABILITAZIONE NEL PARKINSONIANO CON STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA: ESPERIENZA SU 24 SOGGETTI

¹ C. Tassorelli, ¹ S. Buscone, ² C. Pacchetti, ² F. Mancini, ¹ E. Sinforiani, ² R. Zangaglia, ³ E. Martignoni, ^{4;5} G. Nappi, ¹ G. Sandrini

¹ UC Neuroriabilitazione, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino", Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Pavia

² UO Parkinson, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

³ Università A. Avogadro, Novara e Fondazione Maugeri, Istituto di Veruno

⁴ Direzione Scientifica, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

⁵ Cattedra di Neurologia, Università di Roma "La Sapienza"

La stimolazione cerebrale del nucleo subtalamico (Deep Brain Stimulation, DBS) ha dimostrato in maniera consistente una buona efficacia nel trattamento della malattia di Parkinson, consentendo di ottenere un miglioramento significativo e duraturo di sintomi quali il tremore e la rigidità, nonché di alcune complicazioni della terapia, come le discinesie.

La procedura si associa tuttavia, con una certa frequenza, al peggioramento di alcuni sintomi, come l'instabilità posturale e la disfonia/disartria.

A distanza di alcuni anni dall'intervento, è stato inoltre registrato un peggioramento della deambulazione.

Se a ciò si aggiungono le possibili complicazioni della fase post-operatoria, appare evidente come la riabilitazione neuromotoria possa costituire un valido supporto per la gestione e il trattamento di questi pazienti.

Nel presente lavoro riportiamo l'esperienza relativa alla identificazione delle problematiche riabilitative che possono presentarsi nel Parkinsoniano dopo applicazione di DBS dei nuclei subtalamici, con la conseguente messa a punto di un protocollo riabilitativo ad hoc.

Nell'ultimo quinquennio abbiamo valutato 24 Parkinsoniani portatori di DBS dei nuclei subtalamici, osservati a tempi variabili da 10 giorni a 96 mesi dopo l'intervento.

Nella fase acuta/post-acuta sono emerse le seguenti problematiche:

stato confusionale (n.4),

stato soporoso (n. 2),

sindrome da allettamento (n. 1)

esiti di emorragia cerebrale (n. 1).

In tutti questi soggetti erano presenti disartria, disfonia e disfagia di entità generalmente moderata. Nei soggetti osservati nel periodo successivo abbiamo riscontrato le seguenti problematiche:

ipofonia/disartria (n. 13),

fluttuazioni/deterioramento delle prestazioni motorie (n. 11),

disfagia (n. 9),

instabilità posturale con retro o latero-pulsione (n. 8),

algie (lombari, coxo-femorali) (n. 5),

distonie dolorose (n. 4),

freezing (n. 3),

apatia (n. 2)

blefarospasmo (n. 2).

Il protocollo riabilitativo adottato era incentrato sull'uso di metodiche volte ad aiutare la scomposizione dei movimenti e la partecipazione mentale all'esecuzione del gesto, associate ad esercizi

di facilitazione neuromotoria, rilasciamento muscolare, controllo posturale e logopedici.

Per la rieducazione della deambulazione abbiamo utilizzato una metodica basata sul condizionamento sensoriale (acustico/visivo).

Nei casi in cui se ne riscontrava l'indicazione, venivano anche proposti esercizi per il miglioramento della deglutizione o il ricorso a dieta adattata.

I soggetti venivano sottoposti a sedute giornaliere di trattamento della durata di 60-90 minuti.

Il trattamento riabilitativo adottato ha avuto un benefico impatto sia sulla motricità, sia sul livello di autonomia funzionale dei soggetti, come dimostrano le variazioni dei punteggi delle scale per la determinazione delle prestazioni motorie, dell'equilibrio e del grado di indipendenza, somministrate in condizioni basali e al termine del ciclo riabilitativo.

Le osservazioni riportate e i dati ottenuti, suggeriscono che la riabilitazione neuromotoria rappresenta un valido complemento per migliorare la motilità e compensare i deficit funzionali nei soggetti con malattia di Parkinson sottoposti a DBS.

PSI PRODUCE L'INIBIZIONE DEL PROTEASOMA CAUSANDO DISTURBI MOTORI IN RATTI

A. Thomas, A. D'Andreagiovanni, S. Varanese, F. Anzellotti, L. Bonanni, M. Onofrij

*Dipartimento di Oncologia e Neuroscienze, Neurofisiopatologia,
Università "G.D'Annunzio" Chieti-Pescara,
Aging Research Center Ce.S.I., " G. D'Annunzio" University Foundation, Chieti-Pescara*

McNaught et al. hanno dimostrato che inibitori del proteasoma, quali l'epoxomicina, tossina naturale, o lo PSI, forma sintetica dell'epoxomicina, possono indurre lo sviluppo di segni parkinsoniani in ratti.

Materiale e Metodi

18 Ratti Sprague-Dawley (10 settimane, peso 175-200 gr) della Charles River Lab (Lecco, Italy) sono stati tenuti nello stabulario del CeSI* a temperatura costante di 22°C con un ciclo luce/buio di 12 ore con accesso libero a cibo e acqua.

Lo PSI è stato messo in soluzione al mattino, prima dell'iniezione.

Come placebo è stato usato Etanolo al 70%. Somministrazione PSI/placebo.

Tutti i 18 animali erano di sesso maschile.

Sei ratti di controllo sono stati trattati con Etanolo al 70 %, iniezione sotto cute (s.c.). 12 ratti sono stati trattati con PSI 6.0 mg/kg (s.c.).

Nelle prime due settimane dello studio ogni animale è stato sottoposto a 6 iniezioni, con PSI o placebo.

Osservazione del comportamento

Le prime osservazioni (video) sono state effettuate al giorno -2 , e ripetute ogni giorno durante il periodo del trattamento di 15 giorni.

Gli animali sono stati sottoposti a diverse procedure testistiche.

I giorni -2 e 0 sono stati considerati come training per i vari test.

Dal giorno 1 al giorno 30 tutti gli animali di entrambi i gruppi sono stati filmati singolarmente.

Tutte le valutazioni, test della rigidità (tentativi di risalita con rotazione assiale), della bradicinesia (lunghezza del passo e distanza percorsa), dell'acinesia (tempo di fuga) e del tremore, sono state filmate e confermate da due blinded rater.

Dosaggio della Dopamina e dei suoi metaboliti.

Lo Striato è stato omogeneizzato tramite sonicazione in 0.6 ml di PCA 0.1 M in ghiaccio. 50 ml di omogenato sono stati utilizzati per la determinazione proteica.

La restante aliquota è stata centrifugata a 8000 g per 10 min, e 20 ml di surnatante sono stati inseriti in un HPLC accoppiato con un rilevatore elettrochimico.

Il potenziale è stato mantenuto a +350 e -350 mV per la rilevazione della dopamina (DA), dell'acido 3,5-diidrossifenilico (DOPAC), dell'acido omovanillico (HVA), della 5-idrossitriptamina (5-HT) e dell'acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA).

Le concentrazioni di DA, DOPAC, HVA, 5-HT e 5-HIAA sono espresse in ng/mg proteina.

Risultati

Solo 13 dei 18 animali sono stati considerati per la valutazione finale.

Dal gruppo di controllo (placebo) sono stati esclusi 2 animali perchè mostravano disturbi del comportamento già durante il periodo di training.

Solo 9 animali (75%) trattati con lo PSI hanno mostrato bradicinesia, rigidità e una postura anomala, insorti progressivamente.

In questi animali la concentrazione della DA striatale era significativamente ridotta in confronto ai

controlli (85.0 ± 8.8 vs 103.9 ± 13.7), e il livello di HAV era aumentato ($p=0.06$).

Le prime alterazioni del comportamento sono state osservate dopo 7 giorni dal primo trattamento con PSI.

All'ultima osservazione, giorno 30, il punteggio della bradicinesia era 1.2 negli animali di controllo e di 2.5 in quelli trattati con PSI ($p=0.001$).

Il punteggio per l'acinesia/rigidità era cambiato dopo 8 giorni dall'ultima somministrazione di PSI ($p=0.10$) e al 30esimo giorno tale cambiamento è risultato significativo ($p=0.03$), con un aumento del punteggio del 50% nel gruppo PSI.

Conclusioni

Lo scopo del nostro studio era la validazione del metodo di applicazione del modello animale nei nostri laboratori.

Abbiamo dimostrato che questo modello animale è riproducibile e che i risultati istopatologici e le analisi biochimiche sono sovrapponibili ai risultati ottenuti da altri ricercatori.

Il più grande problema di questo modello è la refrattarietà allo sviluppo dei disturbi motori in una quota di animali (25%) e questo potrebbe complicare l'interpretazione dei risultati di futuri studi farmacologici che utilizzino questo modello.

DOLORE E COMPLICANZE MOTORIE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

M. Tinazzi

*Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione,
Università di Verona e UO Neurologia Azienda Ospedaliera di Verona*

Obiettivo

Valutare in 117 pazienti affetti da Malattia di Parkinson l'associazione tra dolore e complicanze motorie

Metodi

Ai pazienti veniva chiesto di riferire qualsiasi tipo di dolore presente al momento della visita che si fosse manifestato da almeno due mesi.

I pazienti sono stati sottoposti a visita neurologica per valutare rigidità, tremore e bradicinesia ed è stato calcolata in on l'UPDRS parte motoria III e parte IV.

Sono state raccolte inoltre informazioni su età, durata della malattia, terapia con L-dopa e/o dopaminoagonisti, anni di trattamento con L-dopa, presenza di eventuali altre patologie normalmente associate a dolore (diabete, osteoporosi, artrite, etc), presenza di depressione.

Per valutare l'associazione tra dolore e complicanze motorie sono stati usati modelli di regressione logistica uni e multivariata.

Risultati

Il dolore è stato riportato da 47 pazienti (40%), classificabile in dolore associato alle distonie (19 pazienti) e non associato alle distonie (16 pazienti); in 12 pazienti entrambe le tipologie di dolore coesistevano.

I modelli di regressione logistica multivariata hanno evidenziato un'associazione significativa solamente tra dolore (distonico e non-distonico) e complicanze motorie (aggiustamento OR, 5.7,95% CI, 2 to 1.65;p= 0.001).

Non sono state evidenziate invece associazioni fra il dolore e altre variabili esaminate.

È stata riscontrata una significativa correlazione ($r= 0.31$, $p< 0.05$) fra la gravità del dolore (misurata con la VAS) e la gravità delle complicanze motorie (UPDRS parte IV).

Conclusioni

Il dolore è un sintomo rappresentativo della Malattia di Parkinson e frequentemente è associato con le complicanze motorie.

Questa associazione è indipendente da un numero di variabili cliniche e demografiche potenzialmente rilevanti.

REM BEHAVIOR DISORDER, ALLUCINAZIONI E DISTURBI COGNITIVI NELLA MALATTIA DI PARKINSON: FOLLOW-UP A 2 ANNI

¹ R. Zangaglia, ¹ E. Sinforiani, ² M. Ossola, ¹ C. Pasotti, ³ E. Marchioni, ⁴ R. Manni, ^{2,5} G. Nappi, ² C. Pacchetti

¹ Laboratorio Neuropsicologia

² Centro Parkinson e Disordini del Movimento

³ Laboratorio Epidemiologia e Statistica

⁴ Unità di Medicina del sonno,

IRCCS "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

⁵ Cattedra di Neurologia, Università di Roma "La Sapienza"

Nel presente studio riportiamo i risultati della valutazione longitudinale a distanza di due anni in una popolazione di 110 pazienti con Malattia di Parkinson suddivisi in 3 gruppi

I° gruppo: senza REM Sleep Behavior Disorder (RBD) e senza allucinazioni;

II° gruppo: con RBD e senza allucinazioni

III° gruppo: con RBD ed allucinazioni

per verificare l'ipotesi che la presenza di RBD possa costituire un fattore di rischio non solo per la comparsa di allucinazioni, ma anche per un'evoluzione verso una compromissione cognitiva più diffusa e marcata.

Alla valutazione basale (Sinforiani et al. *Mov Disord* 2006) mentre i pazienti del I° gruppo presentavano una prestazione cognitiva nella norma, nel II° gruppo erano evidenziabili alterazioni di tipo frontale e nel III° era invece presente una compromissione cognitiva più diffusa, che coinvolgeva, oltre alle funzioni frontali, memoria a breve e lungo termine e capacità logico-esecutive; poiché il disturbo cognitivo progredisce in modo sostanziale quando si associa alle allucinazioni e poiché queste sono largamente associate al fenomeno RBD (Pacchetti et al *Mov Disorders* 2006), abbiamo ipotizzato che RBD, disordini cognitivi ed allucinazioni possono collocarsi in una sorta di continuum o comunque rappresentare un "cluster" sintomatologico non-motorio a più aree, del sonno, mentale e cognitivo, tipico delle fasi avanzate di malattia.

I tre gruppi risultavano così costituiti basalmente; I° gruppo, 31 casi, età media: 63.03 ± 8.17 ; II° gruppo: 35 casi, età media 66.03 ± 9.19 ; III° gruppo: 44 casi, età media 69.58 ± 7.12 .

La valutazione neuropsicologica eseguita basalmente e a distanza di due anni comprendeva i seguenti test: MMSE, span di cifre, test di Corsi, memoria di prosa (richiamo immediato e differito), FAS, Matrici di Raven 47, Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

Alla valutazione a due anni, due pazienti del I° gruppo non si sono ripresentati al controllo a due anni mentre 12 soggetti appartenenti al II° gruppo hanno manifestato fenomeni allucinatori; nel III° gruppo 14 pazienti sono deceduti.

L'analisi intermedia dei risultati non ha evidenziato un sicuro ruolo predittivo delle variabili neuropsicologiche in funzione della comparsa di RBD e/o di disturbi allucinatori.

Tuttavia, mentre nessun soggetto del I° gruppo ha manifestato RBD e/o allucinazioni o sostanziali deficit cognitivi, i 12 soggetti del II° gruppo che hanno presentato allucinazioni manifestano nel tempo un significativo calo della prestazione cognitiva al MMSE, al test di Corsi e al WCS.

Nei soggetti del III° gruppo si conferma inoltre la presenza di una compromissione cognitiva più marcata ed una evoluzione più rapida della malattia.

DEFICIT PROTEASOMICO, MODIFICAZIONI PRO-APOPTOTICHE E RUOLO SINERGISTICO DELLA DOPAMINA: STUDIO IN VITRO SU LINFOCITI UMANI ISOLATI

¹ M. T. Armentero, ¹ E. Bazzini, ¹ A. Samuele, ¹ M. Granelli, ¹ G. Levandis, ² G. Nappi, ¹ F. Blandini

¹ Laboratorio di Neurochimica Funzionale, IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia

² Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza", Roma

Introduzione

L'anomala deposizione intracellulare di aggregati proteici, responsabile della formazione di inclusioni citoplasmatiche nella malattia di Parkinson (MP) quali i corpi di Lewy, e l'aumentata suscettibilità alla morte cellulare programmata potrebbero essere conseguenza di un deficit funzionale del sistema ubiquitina-proteasoma (UP), complesso enzimatico multicatalitico deputato alla degradazione intra-cellulare di proteine anomale o in eccesso.

Nel sistema nervoso centrale, la neurotossicità correlata a difetti del proteasoma sembra necessitare della presenza di dopamina per esprimersi pienamente.

La necessità di identificare marcatori biochimici periferici della MP ha spesso indotto i ricercatori ad utilizzare cellule ematiche di pazienti, quali linfociti e piastrine, che si sono dimostrate estremamente utili anche per valutare aspetti patogenetici della malattia.

In questo studio, abbiamo quindi voluto verificare, in vitro, gli effetti pro-apoptotici causati dall'inibizione dell'attività del proteasoma, selettivamente indotta da un inibitore specifico quale la lactacistina, e l'eventuale azione sinergica di una contemporanea stimolazione dopaminergica, utilizzando linfociti umani isolati.

Per tale scopo sono stati utilizzati linfociti isolati da sangue intero di cinque soggetti sani: le cellule sono state incubate per 20 ore a 37°C, rispettivamente in presenza di:

- 1) lactacistina 10 microM,
- 2) concentrazioni crescenti di dopamina (da 1 a 100 microM) o
- 3) dopamina (da 1 a 100 microM) in associazione con lactacistina.

L'attività del proteasoma 20S (subunità proteolitica del complesso UP), delle proteasi pro-apoptotiche caspasi-3 e -9 e della proteina anti-apoptotica Bcl-2 sono state misurate allo scadere delle 20 ore, con l'ausilio di saggi fluorimetrici.

L'incubazione dei linfociti con lactacistina, oltre a causare l'attesa riduzione di attività del proteasoma, ha determinato l'attivazione delle caspasi-3 e -9.

I nostri risultati, inoltre, dimostrano una chiara riduzione dose-dipendente dell'attività del proteasoma 20S in presenza di concentrazioni crescenti di dopamina, che raggiunge significatività statistica ad alte dosi; tale andamento è accompagnato da un lieve aumento dose-dipendente dell'attività delle caspasi -3 e -9 e dall'attivazione di Bcl-2.

Il dato in assoluto più interessante è che entrambi gli effetti, la riduzione di attività proteasomica e l'aumento di attività delle caspasi, vengono enfatizzati quando le cellule sono contemporaneamente esposte a concentrazioni elevate di dopamina e lactacistina.

Concludendo, i nostri risultati indicano una chiara correlazione tra l'inibizione del proteasoma e l'attivazione delle caspasi, in particolar modo in presenza di dopamina.

Ulteriori studi saranno necessari per chiarire il meccanismo cruciale attraverso il quale questi due sistemi interagiscono nella patogenesi della MP.

I DISTURBI DELLA VOCE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

⁴ C. Aurilia, ¹ A. Ricci, ¹ D. Castiglioni, ¹ M. Mignano, ¹ P. Viridia, ³ M. F. De Pandis, ² P. Barbanti, ² F. Stocchi, ¹ D. Tufarelli

¹ U.O. di Riabilitazione ORL, IRCSS San Raffaele Pisana, Roma

² U.O di Riabilitazione Neuromotoria, IRCSS San Raffaele Pisana, Roma

³ U.O di Riabilitazione Neuromotoria San Raffaele, Cassino

⁴ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

Introduzione

Nella malattia di Parkinson i disturbi del linguaggio e della voce hanno una frequenza di circa l'89% e si manifestano con ridotta intensità vocale, articolazione imprecisa, ridotta prosodia, raucedine con compromissione dell'intelligibilità dell'eloquio e talvolta riduzione della comunicazione. La metodica Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) è un trattamento logopedico che determina un aumento dell'intensità vocale mediante l'incremento della pressione dell'aria sottoglottica per una migliore vibrazione cordale.

Obiettivo

Valutare l'efficacia di una metodica riabilitativa quale LSVT in soggetti affetti da malattia di Parkinson con disabilità vocale.

Materiali e Metodi

Dieci pazienti affetti da malattia di Parkinson idiopatica sono stati sottoposti a 16 sedute secondo la metodica LSVT che prevede un miglioramento dell'efficacia respiratoria con aumento della capacità inspiratoria ed espiratoria, dell'adduzione delle corde vocali, dell'attività e della sinergia dei muscoli laringei, dei movimenti articolatori laringei e sovralaringei.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a laringoscopia indiretta, fibrolaringoscopia, stroboscopia, spettrografia, valutazione percettiva della voce, Voice Handicap Index (VHI) prima e dopo aver effettuato la metodica LSVT e saranno rivalutati attraverso questi esami, trascorsi 3 mesi dal trattamento. A tutti i pazienti, oltre ad una valutazione clinica neurologica secondo scale di malattia (Hoehn e Yahr e UPDRS full e parte III), sono stati somministrati questionari di autovalutazione dello stato di salute (SF-36) e qualità della vita (PDQL).

Risultati

I risultati preliminari dello studio mostrano in tutti i soggetti un aumento del volume di voce con miglioramento della raucedine, del tremore della voce, dell'ipernasalità, chiarezza dell'eloquio dopo la metodica LSVT.

I risultati verranno analizzati e discussi.

Conclusioni

I disturbi della voce caratteristici della malattia di Parkinson, scarsamente controllati dalla terapia farmacologica, possono beneficiare di metodiche riabilitative intensive specifiche.

EFFICACIA ED EFFICIENZA DELL'ECOGRAFIA TRANSCRANICA PER LA DIAGNOSI DI PARKINSONISMO VASCOLARE: CONFRONTO CON LE METODICHE DI NEUROIMAGING MORFOLOGICO E FUNZIONALE ATTUALMENTE UTILIZZATE

¹ T. Avarello, ¹ M. Romano, ² G. Caruso, ³ F. Carluccio, ³ S. Ialuna, ³ A. M. Moreci

¹ U.O. Neurologia Azienda Ospedaliera Villa Sofia - CTO - Palermo

² Dipartimento Diagnostica per immagini dibimel Università degli Studi di Palermo

³ U.O. Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Villa Sofia - CTO - Palermo

Obiettivi

Scopo dello studio è stato quello di verificare se l'ecografia transcranica TCD con mdc sia in grado di rilevare alterazioni perfusionali dei nuclei della base in pazienti con presenza di segni clinici tipici per patologia del sistema extrapiramidale e compatibili per parkinsonismo vascolare.

Materiali e Metodi

Sono stati selezionati 30 pazienti consecutivi afferenti all'ambulatorio per le malattie Extrapiramidali nel periodo compreso tra gennaio 2005 e gennaio 2006.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a scintigrafia cerebrale per i recettori del DAT e a scintigrafia con HMPAO e/o ECD per lo studio perfusionale allo scopo di confermare la diagnosi clinica di Parkinsonismo vascolare. Il dato scintigrafico è stato confrontato con il reperto TCD.

Risultati

Il TCD con mdc, per la ripetibilità e l'assenza di radiazioni ionizzanti, può essere ritenuto metodica efficace nonché efficiente nell'evidenziare deficit perfusionali a carico dei nuclei della base poiché dai dati rilevati la suddetta metodica si è ben correlata con i dati perfusionali degli studi scintigrafici.

In attesa che ulteriori studi confermino i risultati da noi evidenziati si può concludere che il TCD con mdc possa essere considerato metodica di screening per lo studio dei pazienti con sospetta diagnosi di parkinsonismo vascolare.

VALIDAZIONE ITALIANA DELLA SCALA "SNAITH HAMILTON PLEASURE SCALE" IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON. RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO PRIAMO

¹ P. Barone, ¹ G. Santangelo, ² A. Antonini, ² D. DeGasperi, ³ R. Marconi, ³ A. Spampani, ⁴ D. Tiple, ⁴ D. Ottaviani, ⁵ L. Morgante, per il **PRIAMO study group**

¹ Università Federico II di Napoli

² Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

³ Ospedale Misericordia, Grosseto

⁴ Università di Roma "La Sapienza"

⁵ Università di Messina

Obiettivi

- (i) validare nella lingua italiana la scala SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale) e valutare la sua facilità di comprensione in una popolazione di malati di Parkinson;
- (ii) testare la validità e l'affidabilità della versione italiana della scala SHAPS.

Introduzione

L'anedonia è la scarsa capacità di provare piacere e coinvolge tutte o alcune fonti del piacere, quali l'appetito per il cibo, il sesso, le interazioni sociali, la stimolazione sensoriale, ecc.

L'anedonia è ritenuta uno dei sintomi chiave della depressione.

Recenti studi hanno inoltre mostrato che tale sintomo è riscontrato nei pazienti affetti da malattia di Parkinson (PD) con una prevalenza del 40%.

Il piacere è una esperienza strettamente personale.

Questo rende difficile definire in termini univoci e quantitativi tanto il piacere quanto le sue compromissioni.

Ciononostante esistono diversi strumenti, messi a punto da diversi autori, per la valutazione di questo particolare fenomeno, ma essi sono spesso lunghi o contengono bias culturali.

La SHAPS è una scala di autovalutazione composta da 14 items che esplorano gli interessi, il piacere della tavola, le interazioni sociali, le esperienze sensoriali.

Il soggetto deve dire se è d'accordo o in disaccordo (totalmente o abbastanza) con quanto espresso da ciascun item.

La SHAPS è stata testata in pazienti depressi, validata in francese e tedesco e utilizzata in pazienti tedeschi con PD.

Tutte queste versioni della scala hanno dimostrato buone proprietà psicometriche.

Metodi

La validazione linguistica si è svolta come segue:

- (i) confronto da parte del gruppo di ricerca di 2 traduzioni svolte indipendentemente da traduttori professionisti madre-lingua italiani
- (ii) retro-traduzione della prima versione di consenso italiana, a cura di un traduttore professionista madre-lingua inglese
- (iii) confronto tra le due versioni inglesi con modifiche alla versione di consenso.

Quindi è stato condotto un pre-test su un gruppo di 50 pazienti con PD, in seguito al quale è stata redatta la versione finale.

Questa è stata somministrata ad un campione di pazienti con PD, > di 18 anni, con MMSE>24, diagnosi di "depressione maggiore" secondo il DSM-IV-TR.

Sono state inoltre valutate la consistenza interna e la convergent validity.

Al fine di valutare la validità discriminante, sono stati arruolati due campioni di controllo, uno composto da pazienti con PD non depressi, l'altro da individui sani (senza né PD né depressione).

Sugli individui sani è stata valutata la test-retest reliability, risomministrando la scala dopo 10 giorni.

Risultati

Per 13 dei 14 items della SHAPS più del 90% dei pazienti del pre-test ha ritenuto la versione italiana di facile comprensione (Tabella 1).

11 pazienti hanno riportato difficoltà di comprensione per l'item 1 "Mi piace seguire il mio programma preferito alla televisione o alla radio".

Tuttavia questo item non è stato cambiato poiché era espresso nello stesso modo anche nella versione originale.

Conclusione

Con questo lavoro è stato dimostrato che la scala SHAPS è uno strumento di facile comprensione, che può dunque essere utilizzato nella pratica clinica e per la ricerca.

La valutazione delle sue proprietà psicometriche è ancora in corso e sarà oggetto di future pubblicazioni.

PARKINSON E CUORE: UN NUOVO ED EFFICACE MODELLO PER RIPRODURRE LE ALTERAZIONI CARDIACHE

¹ F. Biagioni, ² M. Ferrucci, ² G. Mauceli, ¹ A. Notte, ¹ G. Lembo, ^{1, 3} S. Ruggieri, ¹ A. Paparelli, ^{1, 2} F. Fornai

¹ IRCCS I.N.M. Neuromed, Pozzilli (IS)

² Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

³ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

La malattia di Parkinson (MdP) oltre che per la denervazione dopaminergica nigrostriatale si caratterizza per la presenza di alterazioni extrastriatali la cui presenza viene descritta in maniera sempre più chiara con il progredire delle conoscenze sulla malattia.

In particolare, recenti ricerche hanno dimostrato un chiaro coinvolgimento dell'innervazione noradrenergica cardiaca che rappresenta probabilmente una componente specifica della disautonomia cardiovascolare che si verifica regolarmente in questi pazienti.

Tuttavia, la presenza di un'alterata innervazione noradrenergica cardiaca misurata come un difetto di captazione della metaiodiobenzilguanidina (MIBG) all'esame scintigrafico sembra che caratterizzi la MdP anche rispetto ad altre malattie degenerative.

Un tale risultato suggerisce la distruzione delle fibre catecolaminergiche dirette al cuore.

Nel presente studio abbiamo valutato in maniera multidisciplinare la possibilità di riprodurre le alterazioni cardiache in corso di MdP e soprattutto ne abbiamo studiato la natura.

Questo studio fornisce un modello di cuore parkinsoniano che si instaura in seguito alla somministrazione di una neurotossina, l'1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrametilpiridina (MPTP) che fino ad oggi era nota solo per produrre alterazioni nigrostriatali.

Topi C57 Black/6J (9-10 settimane) sono stati trattati con MPTP alla dose di 20 mg/kg i.p., per 3-4 volte, ad intervalli di 2 ore.

Cronicamente sono stati prelevati campioni di miocardio per la valutazione dei livelli biochimici di noradrenalina e dei suoi metaboliti tramite HPLC.

L'analisi biochimica è stata affiancata dall'analisi immunocitochimica del tessuto miocardico andando a valutare l'enzima tirosina idrossilasi ed il trasportatore della noradrenalina, per ottenere una conferma della riduzione delle catecolamine cardiache.

La valutazione morfologica è proseguita a livello ultrastrutturale, comprendendo le valvole del cuore, per valutarne le alterazioni.

I nostri risultati hanno evidenziato che nel tessuto cardiaco dopo somministrazione di MPTP vi è una riduzione del 50% dei livelli di noradrenalina e dei suoi metaboliti rispetto ai controlli.

Tale riduzione è confermata dall'indagine immunocitologica che ha dimostrato che per ottenere il cuore parkinsoniano, con una innervazione noradrenergica cardiaca pari alla metà dei controlli, è necessaria una denervazione dopaminergica nigrostriatale massiva di oltre il 90%.

Questi risultati dimostrano per la prima volta che l'alterata captazione della MIBG all'esame scintigrafico corrisponde effettivamente ad una riduzione del 50% dei livelli di noradrenalina cardiaca e consentono di poter valutare gli effetti emodinamici, morfologici e fisiopatologici che si sviluppano nel cuore in corso di MdP.

Pertanto il modello di MdP dopo somministrazione di MPTP riproduce sperimentalmente il cuore parkinsoniano e offre la possibilità di indagare quei fattori, come i farmaci DA-agonisti; che potrebbero condizionare maggiormente l'insorgenza delle alterazioni cardiovascolari, suggerendo trattamenti preventivi o terapie combinate innovative.

VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DEL PROTEASOMA 20S E DELLE CASPASI 3 E 9 NEI LINFOCITI DI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON O DI ALZHEIMER

¹ F. Blandini, ¹ E. Bazzini, ¹ M. T. Armentero, ² E. Sinforiani, ³ C. Pacchetti, ³ R. Zangaglia, ^{4, 5} E. Martignoni, ⁶ G. Nappi

¹ Laboratorio di Neurochimica Funzionale

² Unità Valutazione Alzheimer (UVA) e Laboratorio di Neuropsicologia

³ Centro Parkinson e Disturbi del Movimento

IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia

⁴ IRCCS Fondazione "S. Maugeri", Veruno

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

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

Il sistema proteasoma-ubiquitina (UP) è il più importante complesso enzimatico multicatalitico deputato alla degradazione intra-cellulare e allo smaltimento di proteine anomale o in eccesso. Alterazioni funzionali di tale sistema potrebbero essere implicate nella patogenesi di malattie neurodegenerative caratterizzate dalla deposizione intra-cellulare di aggregati proteici, quali la malattia di Parkinson o la malattia di Alzheimer.

Studi sperimentali dimostrano che una riduzione di attività proteasomica si associa ad un controllo difettoso della cascata apoptotica, inducendo così una accentuata vulnerabilità neuronale alla morte cellulare programmata.

In effetti, alcuni studi autoptici hanno suggerito la presenza di una ridotta attività proteasomica e di condizioni pro-apoptiche nella substantia nigra di pazienti parkinsoniani ed in alcune aree corticali di soggetti con m. di Alzheimer.

La necessità di identificare marcatori biochimici periferici di malattia, utilizzabili a fini diagnostici e di monitoraggio terapeutico, ha spesso indotto i ricercatori ad utilizzare cellule ematiche, quali linfociti e piastrine.

L'ipotesi di partenza è che il processo degenerativo sia legato a fattori locali (es.: l'elevato stress ossidativo della substantia nigra, legato a caratteristiche intrinseche di quest'area, come le elevate concentrazioni di dopamina e ferro) che interagiscono sinergicamente con alterazioni biomolecolari che potrebbero, invece, essere generalizzate – un deficit proteasomico, ad esempio – e quindi riscontrabili anche al di fuori del sistema nervoso centrale.

A tale scopo, abbiamo determinato, con metodiche immunochimiche, l'attività del proteasoma 20S (sub-unità proteolitica del complesso UP) e delle proteasi pro-apoptiche caspasi 3 e 9 nei linfociti di pazienti parkinsoniani, sia trattati che non trattati, e di pazienti con m. di Alzheimer.

I risultati ottenuti mostrano una chiara riduzione di attività del proteasoma 20S nei parkinsoniani trattati, rispetto ai soggetti sani dello studio ($m \pm es$: 1.0 ± 0.1 vs. 2.3 ± 0.2 nmol AMC/10⁶ linfociti, $p < 0.001$), associata ad un aumento di attività della caspasi 3 (1370 ± 153 vs. 586 ± 104 pmol AMC/10⁶ linfociti, $p < 0.001$) e della caspasi 9 (873 ± 86 vs. 304 ± 27 U/10⁶ linfociti, $p < 0.001$).

L'attività della caspasi 9 è risultata aumentata anche nei pazienti parkinsoniani non trattati (900 ± 193 U/10⁶ linfociti).

Una correlazione inversa è stata osservata tra durata di malattia e severità della sintomatologia (punteggio UPDRS) e attività proteasomica, mentre una correlazione di segno opposto (positiva) legava gli indici di malattia all'attività di entrambe le caspasi.

Per quanto riguarda i pazienti con m. di Alzheimer, non abbiamo osservato differenze significative, rispetto ai controlli sani, né correlazioni con le variabili cliniche.

In conclusione, i nostri confermano studi precedenti, per quanto riguarda la presenza di alterazioni periferiche della via delle caspasi, e mostrano, per la prima volta, che una riduzione di attività proteasomica è riscontrabile anche in cellule periferiche di pazienti parkinsoniani, ma non in soggetti affetti da m. di Alzheimer.

Tali dati suggeriscono, quindi, che queste variabili biochimiche potrebbero essere prese in seria considerazione per lo sviluppo di bio-marcatori periferici per la malattia di Parkinson.

UNO STUDIO DI fMRI SUI PAZIENTI DE NOVO PD: UN CLUSTER QUANTITATIVO DI ANALISI

¹ A. Brunetti, ¹ N. Modugno, ¹ L. Ferri, ¹ G. Garreffa, ¹ C. Colonnese, ^{1, 2} S. Ruggieri

¹ *RCCS I.N.M. Neuromed, Pozzilli (IS)*

² *Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"*

Con questo lavoro abbiamo voluto verificare la eventuale presenza di anomalie corticali nella malattia di Parkinson (MdP) in fase iniziale.

La MdP è una patologia degenerativa del SNC caratterizzata da una disfunzione dei gangli della base e della corteccia cerebrale motoria.

Mentre è stato dimostrato che le disfunzioni dei gangli della base originano da un deficit dopaminergico, non è stato ancora chiarito se le anomalie corticali nella malattia di Parkinson insorgano contemporaneamente o siano una conseguenza di tale deficit.

Sono state recentemente osservate anomalie strutturali dei capillari corticali cerebrali sia in pazienti affetti da malattia di Parkinson che da demenza di Alzheimer (Farkas et al., 2000) ed è stato postulato che tali anomalie potrebbero avere un ruolo nella patogenesi di queste patologie degenerative.

In un recente studio abbiamo dimostrato che il segnale BOLD registrato con la fMRI (Risonanza magnetica Nucleare funzionale) è sensibile a temporanee variazioni del volume dei vasi (Garreffa et al. 2006).

Abbiamo studiato sette pazienti destrimani, affetti da MdP con emisindrome parkinsoniana "de novo" poichè non avevano ricevuto alcun trattamento dopaminergico e un gruppo di controllo di volontari sani destrimani.

Il paradigma sperimentale consisteva nell'esecuzione di un semplice movimento di finger-tapping, effettuato dai soggetti durante la fMRI acquisita con "boxed design".

Ciascuna sessione durava 5 minuti, consistendo in 5 cicli, ciascuna della durata di 60 s, di due fasi Off-On.

Tre sessioni sono state acquisite consecutivamente.

Nelle prime due sessioni i soggetti effettuavano il movimento con ciascuna mano separatamente, mentre nell'ultima sessione usavano entrambe le mani contemporaneamente.

L'esame di fMRI è stato condotto con scanner MR 1.5 Tesla (NV/i, GE medical System).

Tutti i pazienti eseguivano correttamente il movimento.

Paragonando al gruppo di controllo, i pazienti con PD mostravano una riduzione delle aree di attivazione in entrambi gli emisferi, mentre un incremento del volume di attivazione veniva osservato durante la sessione bi-manuale.

Questi risultati suggeriscono che, nello stadio iniziale della malattia di Parkinson (stadio Hoehn & Yahr 1), le disfunzioni delle vie motorie corticali sono presenti bilateralmente e sono secondarie alle anomalie sottocorticali.

EFFETTO DELLA CABERGOLINA SULLE FUNZIONI COGNITIVE IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON STADIO LIEVE-MODERATO

¹ L. Brusa, ² P. Tiraboschi, ³ P. Stanzione, ¹ C. Iani

¹ UOC Neurologia, Ospedale S. Eugenio, Roma

² Divisione Neurologia. Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

³ Clinica Neurologica. Università "Tor Vergata" di Roma

Scopo del nostro studio è stato valutare gli eventuali effetti della cabergolina sulla sfera cognitiva di un gruppo di pazienti affetti da malattia di Parkinson (PD) di stadio lieve-moderato.

Per il nostro studio sono stati inclusi 16 pazienti affetti da PD secondo i Brain Banck Criteria, Hoehn and Yahr score < 2.5, tutti in terapia con Dopamino-agonisti.

Dopo una fase di wash-out di una settimana i pazienti sono entrati in uno studio cross-over di 16 settimane in cui sono state loro somministrate l-dopa e cabergolina secondo un ordine casuale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica, da parte di un neurologo "blind" circa la condizione di trattamento, subito dopo la fase di wash-out, otto settimane dopo, durante trattamento con uno dei due farmaci e quindi dopo altre otto settimane durante le quali il paziente aveva sospeso il primo dei due farmaci per passare al secondo trattamento farmacologico.

Le valutazioni sono state effettuate al mattino, le ultime due in coincidenza del "best on", come dimostrato dallo score ottenuto con la UPDRS parte III.

I risultati ottenuti sono stati quindi comparati con quelli relativi ad un gruppo di parkinsoniani comparabili a quelli studiati, e testati per le stesse funzioni durante trattamento con pramipexolo a dosi equivalenti.

I risultati del nostro studio mostrano la mancanza di significative differenze nello score ottenuto ai diversi test somministrati in wash-out, durante trattamento con l-dopa o con cabergolina.

Al contrario i pazienti trattati con pramipexolo avevano presentato un peggioramento lieve della fluenza verbale sotto DA-agonista in confronto allo score ottenuto sotto l-dopa; gli stessi pazienti inoltre avevano mostrato un peggioramento della memoria verbale a breve termine e delle funzioni esecutive ed attentive durante trattamento con pramipexolo, rispetto a quanto osservato sia in wash out che sotto l-dopa.

I dati suggeriscono un differente impatto dei Dopoamino-agonisti sulle funzioni cognitive in relazione ad un diverso spettro recettoriale ed una diversa farmacocinetica.

RUOLO DI UNA NUOVA METODICA DI "FUSIONE" DI NEUROIMMAGINI STRUTTURALI E FUNZIONALI NELLA DIAGNOSI DEL PARKINSONISMO VASCOLARE

¹ S. Calzetti, ¹ A. Negrotti, ¹ G. Ugolotti, ¹ G. Raise, ² C. Ghetti, ¹ G. Crisi

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Dipartimento di Radiologia e Diagnostica per Immagini

² Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Il Parkinsonismo vascolare è un disordine eterogeneo causato da infarti lacunari multipli dei nuclei grigi profondi e/o da un danno ischemico della sostanza bianca periventricolare e frontale sottocorticale.

Lo studio del sistema nigro-striatale con scintigrafia (SPECT) cerebrale con l'impiego di ligandi per i trasportatori della dopamina (DAT) si ritiene possa differenziare i parkinsonismi "pre-sinaptici" (come la Malattia di Parkinson) da altre forme di parkinsonismo il cui meccanismo fisiopatologico non è noto, come il parkinsonismo vascolare.

In quest'ultima condizione la SPECT cerebrale con radioligandi per DAT è risultata, nella maggior parte dei casi studiati, normale, anche se le casistiche cliniche finora riportate non sono omogenee per quanto riguarda la topografia delle lesioni vascolari.

E' stato condotto uno studio su 18 pazienti (12 pazienti con sospetto clinico di parkinsonismo vascolare per maggior compromissione della metà inferiore del corpo ed evidenza TAC cerebrale di lacune ischemiche a livello dei nuclei della base e/o danni vascolari della sostanza bianca sottocorticale e 6 pazienti con Malattia di Parkinson esenti da una concomitante cerebrovasculopatia), per confrontare la captazione striatale del trasportatore di dopamina ¹²³I-ioflupano tramite SPECT nei due gruppi di pazienti esaminati.

Nei pazienti con sospetto parkinsonismo vascolare e ridotta captazione striatale del radioligando è stata effettuata una RMN encefalo con sequenze MPRAGE, con successiva sovrapposizione dei due tipi di neuroimmagine funzionale e strutturale, con un software specifico capace di creare un'unica immagine in cui è mostrata la topografia lesionale vascolare (dati RMN) e l'attività funzionale dei nuclei della base a livello presinaptico (dati SPECT).

L'ESORDIO DEL DEFICIT OLFATTIVO DIFFERENZA PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON IDIOPATICA DA PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON DA TOSSICI AMBIENTALI

¹ M. Canesi, ² I. U. Isaias, ³ G. Costantino, ¹ A. Antonini, ¹ G. Pezzoli

¹ Istituti Clinici di Perfezionamento, Centro Parkinson, Milano

² Istituti Clinici di Perfezionamento, Centro Parkinson, Milano

³ Università di Milano Bicocca

Introduzione

La riduzione della percezione olfattiva nei pazienti affetti da malattia di Parkinson è nota da alcuni decenni; sebbene non siano ancora completamente chiare le basi fisiopatologiche del fenomeno, sembra siano compromessi sia meccanismi periferici che centrali.

In studi recenti si descrive una riduzione netta del numero di cellule nel nucleo olfattorio anteriore e in uno studio anatomico-patologico post-mortem è stata evidenziata la presenza di corpi di Lewy insieme a un notevole depauperamento neuronale nel bulbo olfattivo.

Obiettivi e metodi

Obiettivo di questo studio è correlare l'esposizione prolungata a sostanze neurotossiche ambientali (idrocarburi e solventi) con il dato clinico di iposmia.

Sono stati confrontati i dati anamnestici di 45 pazienti affetti da malattia di Parkinson idiopatica ed, in anamnesi, iposmia grave da almeno 10 anni.

Questi pazienti sono stati successivamente distinti in due gruppi in base ad esposizione positiva o negativa a sostanze neurotossiche ambientali per almeno 10 anni.

Un gruppo di 18 pazienti (età media 67 anni \pm 10 anni; 13 maschi, 5 femmine) mai stato esposto a sostanze neurotossiche (IPD) ed un secondo gruppo di 27 pazienti (età media 68 anni \pm 9 anni; 22 maschi, 5 femmine) con esposizione a sostanze neurotossiche per via cutanea e/o inalatoria per almeno 10 anni (PDesp)

I due gruppi di pazienti hanno caratteristiche cliniche sovrapponibili.

La media del punteggio UPDRS parte motoria (III) del gruppo IPD è di 17 (\pm 7 DS) con stadio di malattia secondo H&Y di 2, mentre per il gruppo PDesp il punteggio UPDRS parte III è di 18 (\pm 9 DS); stadio H&Y di 2.

Età di esordio della malattia per il gruppo IPD è di 58 \pm 11 anni; durata di malattia di 8 \pm 6 anni; età d'esordio del sintomo iposmia di 52 \pm 13 anni.

Per il gruppo PDesp l'età di esordio della malattia è risultata di 56 \pm 12 anni; durata di malattia di 11 \pm 5 anni; età d'esordio del sintomo iposmia di 55 \pm 14 anni.

Risultati e conclusioni

I dati preliminari di questa analisi retrospettiva evidenziano una latenza tra riduzione dell'olfatto e sintomatologia parkinsoniana decisamente diversa tra i due gruppi.

Nel gruppo IPD il sintomo iposmia è insorto mediamente circa 6 anni prima della comparsa di almeno due dei classici sintomi parkinsoniani (tremore, rigidità, bradicinesia) mentre nel gruppo PDesp i primi sintomi di iposmia sono stati seguiti già l'anno seguente da segni clinici parkinsoniani.

Questi dati preliminari suggeriscono una correlazione tra comparsa di iposmia ed esordio clinico sintomatologico in pazienti esposti a sostanze tossiche ambientali, come da esteso e contemporaneo coinvolgimento di neuroni dopaminergici, rispetto a quanto accade nella malattia di Parkinson idiopatica dove il danno è lentamente progressivo e con andamento rostro-caudale.

EVOLUZIONE DELLE ABILITA' COGNITIVE IN SOGGETTI CON MALATTIA DI PARKINSON SOTTOPOSTI A STIMOLAZIONE SUBTALAMICA BILATERALE: STUDIO CONTROLLATO VERSO TERAPIA DOPAMINERGICA

M. Capecchi, R. A. Ricciuti, E. Perticaroli, M. Aringolo, V. G. Bombace, G. Burini, P. Giacchetti, G. R. Riccardi, F. Saltarelli, M. Scerrati, L. Provinciali, M. G. Ceravolo

Dipartimento di Neuroscienze - Università Politecnica delle Marche - Ancona

Le funzioni cognitive e comportamentali sono frequentemente compromesse nei pazienti con Malattia di Parkinson (MP) realizzando un impatto drammatico sulle abilità funzionali e sulla qualità di vita.

Soggetti e metodi

60 soggetti con MP Idiopatica (Probabile sec. Gelb '99) corrispondenti ai criteri CAPSIT per la chirurgia funzionale, sono stati arruolati in uno studio di monitoraggio longitudinale delle abilità cognitive.

Di questi, 46 soggetti (età media: 61.14 ± 6.9 anni; anni di malattia: 12.5 ± 5.3 anni) sono stati sottoposti ad applicazione di elettrodi per la stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleo subtalamico, nel corso dei primi tre mesi dalla visita basale.

I rimanenti 14 soggetti arruolati (età media: 63.48 ± 6.6 anni; anni di malattia: 10.4 ± 3.7 anni) non sono stati sottoposti a DBS perché hanno negato il consenso (7 soggetti) oppure presentavano patologie cardiache (3), internistiche (2) o oncologiche (2).

Il protocollo di valutazione neuropsicologica, somministrato in condizione ON-med a cadenza annuale comprendeva: abilità mnestiche su materiale verbale (test delle parole di Rey) e non verbale (span di cifre e cubi di Corsi), componenti semplice, divisa e sostenuta dell'attenzione (matrici attentive, Trail Making A e B, Stroop test), abilità di ragionamento (Raven's coloured progressive matrices), esecutive (Frontal Assessment Battery, fluenza fonemica, Wisconsin Card Sorting Test), visuospatiali (figure sovrapposte), prassie (costruttiva), MMSE, fluenza per categorizzazione semantica.

I soggetti sottoposti a DBS subtalamica eseguivano le valutazioni di follow-up in condizione ONmed-ONstim.

Risultati

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un follow-up di 12 mesi.

Nel gruppo sottoposto a DBS, 37 hanno un follow-up di ventiquattro mesi e 23 di trentasei mesi. Nove controlli hanno un follow-up di trentasei mesi.

Alla valutazione basale, i dati demografici clinici ed i punteggi ai test neuropsicologici erano comparabili tra pazienti impiantati e controlli.

Il quadro neuropsicologico dei due gruppi era compatibile con un lieve interessamento delle abilità esecutive e globalmente non si è modificato in tre anni di follow-up.

I pazienti con DBS hanno mostrato una lenta, lieve e progressiva riduzione della fluenza di parole, divenuta significativa a tre anni di distanza dalla valutazione basale; la memoria di parole era invariata nel tempo per quantità e accuratezza.

I controlli manifestavano un inferiore decremento della fluenza, presentando una perdita dell'accuratezza nella rievocazione delle parole della lista di Rey rispetto ai soggetti con DBS.

Il punteggio dello Stroop test, in termini di tempo e n° di errori, è peggiorato significativamente in entrambi i gruppi.

Conclusioni

I risultati confermano la ricorrenza di una modesta compromissione delle abilità esecutive in sog-

getti con MP in fase avanzata non affetti da demenza.

Il monitoraggio a 3 anni dimostra la sostanziale stabilità delle abilità cognitive in tutti i domini esplorati, fatta eccezione per la capacità di "set shifting" misurata dallo STROOP test, che evolve in senso peggiorativo.

I soggetti sottoposti a DBS subtalamica manifestano una lieve e specifica riduzione della fluenza verbale, ma rispetto ai controlli conservano una maggiore capacità di apprendimento di parole.

UN'ESTESA FAMIGLIA CON PARAPARESI SPASTICA FAMILIARE E MUTAZIONE DEL GENE ATLASTINA1

¹ S. Carapelli, ² M. De Fusco, ¹ C. Scarpini, ³ R. Ceravolo, ² P. Aridon, ⁴ F. Morgante, ⁴ A. Epifanio, ⁴ L. Morgante, ² G. Casari, ¹ R. Marconi

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Misericordia, Grosseto,

² Human Molecular Genetics Unit, DIBIT, IRCCS San Raffaele, Milano

³ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

⁴ Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed Anestesiologiche, Università di Messina

Le paraparesi spastiche familiari (HSPs) sono un gruppo di malattie neurodegenerative, eterogenee sia per gli aspetti clinici sia genetici, caratterizzate da spasticità progressiva agli arti inferiori, lieve riduzione della sensibilità vibratoria e disturbi menzionali.

Una distinzione clinica tra forme "pure" e "complicate" della malattia è generalmente accettata se la spasticità è isolata o è associata ad altri segni neurologici.

Le HSPs possono avere ereditarietà autosomica dominante, recessiva o X-linked.

Il gene atlastina1 è stato recentemente associato a SPG3A, una forma responsabile di circa il 10% delle paraparesi spastiche pure a trasmissione autosomica dominante.

Abbiamo effettuato il sequenziamento del gene atlastina1 in un'estesa famiglia in cui erano già state escluse mutazioni del gene spastina, responsabile della forma più frequente, SPG4.

Dopo un'accurata valutazione clinica, sono stati effettuati uno studio neuroradiologico e neurofisiologico.

Dopo aver sottoscritto il consenso informato, è stato effettuato un prelievo di sangue e estratto il DNA.

Abbiamo individuato 13 soggetti, portatori di una mutazione missense, (V253I), recentemente segnalata da Dürr et al. (Arch Neurol 2004;61:1867-1872), nell'esone 8 del gene atlastina1.

Le principali caratteristiche dei soggetti clinicamente affetti (n=8), erano rappresentate da una paraparesi spastica pura, lentamente progressiva, con variabile età all'esordio (intervallo 2-57 anni), mentre solo alcuni soggetti presentavano ipopallestesia e piede cavo.

Non erano presenti disturbi sfinterici e/o ipotrofia muscolare agli arti inferiori.

Inoltre, alcuni soggetti (n=2), portatori della mutazione, erano clinicamente affetti ma ancora asintomatici, mentre altri (n=3), non avevano alcun segno clinico, indicando una penetranza incompleta.

Gli esami neuroradiologici, anche mediante uso di RMN con tensore di diffusione, e neurofisiologici, erano di limitata utilità per la diagnosi di SPG3A.

Un lieve incremento del tempo di conduzione centrale poteva essere osservato in alcuni casi, mentre normali erano i potenziali evocati visivi, uditivi e somatosensoriali.

Lo spettro dei segni clinici associati a mutazioni del gene atlastina1 è più ampio di quanto già descritto, mentre la maggior parte delle mutazioni sono isolate e necessitano del sequenziamento dell'intero gene per essere individuate, come dimostrato in questa famiglia con mutazione dell'esone 8.

APATIA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON SOTTOPOSTI A DBS DEL NUCLEO SUBTALAMICO

L. Castelli, B. Crivelli, M. Caglio, L. Rizzi, M. Zibetti, M. Lanotte, B. Bergamasco, L. Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Obiettivo

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'apatia in una serie di 19 pazienti consecutivi affetti da malattia di Parkinson (MP), sottoposti a DBS del nucleo subtalamico (STN).

Metodi

19 pazienti con MP (8 maschi/11 femmine) sottoposti ad intervento di DBS bilaterale del STN, con un'età media (sd) di 62.1(4.2) anni e una durata media di malattia di 14.7 (5.0) anni, sono stati esaminati due settimane prima della procedura chirurgica e con una durata media di follow-up di 17 mesi.

L'analisi dell'apatia è stata effettuata attraverso una versione ridotta della Scala dell'Apatia (SA) sviluppata da Marin (1990); tale scala si è dimostrata valida ed attendibile nella diagnosi dell'apatia nella malattia di Parkinson.

La SA è composta da 14 item su scala 0-3: un punteggio superiore a 14 è stato usato come cut-off indicativo di apatia.

L'apatia è stata indagata nelle condizioni di med-on pre-operatorio e stim-on/med-on post-operatorio. Il quadro motorio è stato valutato mediante la sezione III della UPDRS, nelle condizioni di med-off pre-operatorio e stim-on/med-off post-operatorio.

Risultati

I pazienti hanno ottenuto un significativo miglioramento della sintomatologia motoria, pari al 52%, con una riduzione del 52 % della dose equivalente giornaliera di levodopa (LEDD).

Globalmente non sono emerse differenze significative confrontando il punteggio totale della SA nel periodo pre-operatorio, 11.6 (4.1), con il punteggio a 17 mesi dall'intervento, 12.6 (5.3). Analizzando i dati nei singoli pazienti (z score, cut-off: 1 sd), il 16% dei pazienti (3/19) ha evidenziato una riduzione clinicamente rilevante dell'apatia, il 53% (10/19) è rimasto invariato, e il 31% (6/19) ha presentato un peggioramento clinicamente significativo dell'apatia.

Tuttavia, questa ultima percentuale si riduce al 21% (4/19) considerando solo quei pazienti con un punteggio post-operatorio all'AS superiore al cut-off di riferimento.

ORGANIZZAZIONE DI PERSONALITA' IN PAZIENTI PARKINSONIANI SOTTOPOSTI A DBS DEL NUCLEO SUBTALAMICO: UNO STUDIO ATTRAVERSO IL TEST DI RORSCHACH

L. Castelli, P. Perozzo, M. Caglio, B. Crivelli, M. Zibetti, M. Lanotte, B. Bergamasco, L. Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Introduzione

Negli ultimi anni sono progressivamente aumentati gli studi che hanno valutato gli aspetti cognitivi e comportamentali in pazienti con malattia di Parkinson (MP) sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (DBS del NST).

Tuttavia nessuno studio ha attualmente studiato eventuali cambiamenti nell'organizzazione di personalità di pazienti con MP sottoposti a tale procedura chirurgica attraverso il test psicodiagnostico di Rorschach.

Metodi

14 pazienti con MP (8 maschi e 6 femmine) sottoposti a DBS del NST sono stati valutati attraverso il test psicodiagnostico di Rorschach prima dell'intervento chirurgico e dopo un anno. L'età media dei pazienti era di 61.4 anni (SD 6.6) con una durata media di malattia di 15.9 anni (SD 5.0).

Il test di Rorschach è stato somministrato nella condizione med on pre-operatoria e stim on-med on post-operatoria.

Il Rorschach è stato siglato seguendo i criteri proposti da Passi-Tognazzo (1994), Loosli-Usteri (1972) e Bohm (1995).

Il quadro motorio è stato valutato mediante la sezione III della UPDRS, nelle condizioni di med-off pre-operatorio e stim-on/med-off post-operatorio.

Risultati

I pazienti hanno ottenuto un significativo miglioramento della sintomatologia motoria, pari al 53%, con una riduzione del 55 % della dose equivalente giornaliera di levodopa (LEDD).

Rispetto alla valutazione pre-operatoria, un anno dopo l'intervento abbiamo osservato un significativo peggioramento in singole variabili relative al dominio cognitivo: risposte positive alle tavole nere (R+%n), indice di realtà (IR) e risposte originali (Orig).

Inoltre, dai risultati è emerso un trend verso un miglioramento in alcuni degli indici relativi ai processi di controllo del pensiero, risposte forma positive (F+, F+% esteso), e al processamento dell'informazione, tempo medio di risposta alle tavole (TR). Non è invece emerso alcun cambiamento rilevante negli indici relativi all'affettività: risposte movimento (K), colore (C) e chiaro-scuro (E).

L'immagine corporea, valutata attraverso le risposte K, la prevalenza di contenuti umani rispetto ai dettagli umani (H>Hd) e la prevalenza di contenuti animali rispetto ai dettagli animali (A>Ad) è risultata ben integrata sia prima che dopo la DBS del NST.

E' inoltre emersa una minor presenza di devitalizzazioni e un aumento nell'identificazione di genere nel periodo post-operatorio.

Conclusioni

I risultati emersi dal presente studio sembrerebbero indicare che l'intervento di DBS del NST non produce rilevanti modificazioni nella struttura di personalità dei pazienti con MP.

EFFETTO DEI DOPAMINO-AGONISTI SULLA ESPRESSIONE DEL TRASPORTATORE DELLA DOPAMINA: EVIDENZE DA UNO STUDIO SPECT IN UN GRUPPO DI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

¹ R. Ceravolo, ² D. Volterrani, ¹ D. Frosini, ¹ C. Rossi, ¹ L. Kiferle, ¹ N. Sassi, ¹ C. Berti, ¹ L. Murri, ¹ U. Bonuccelli

¹ Dipartimento di Neuroscienze,

² Medicina Nucleare, Università di Pisa

L' [¹²³I]FP-CIT è un tracciante in grado di determinare la quantità di trasportatore per la dopamina (DAT) presente sulla membrana pre-sinaptica dei neuroni dopaminergici.

Grazie alla praticità d'uso di questo tracciante, la SPECT con [¹²³I]FP-CIT è divenuta uno strumento diagnostico importante per la valutazione della integrità della via nigro-striatale.

Inoltre tale indagine molecolare è utilizzata per monitorare la progressione di malattia, e in tal senso ha trovato impiego in recenti trials miranti a verificare l'azione neuroprotettiva di alcuni dopamino-agonisti.

Tuttavia numerose evidenze in vitro hanno indicato la possibile interferenza dei dopamino-agonisti sull'espressione della proteina DAT, ed i pochi, non sistematici, studi in vivo finora eseguiti hanno dato risultati controversi.

Scopo del presente studio è stato di valutare se dosaggi terapeutici di comuni dopamino-agonisti siano in grado di influire sulla densità di DAT misurabile mediante SPECT con [¹²³I]FP-CIT.

15 pazienti con diagnosi di malattia di Parkinson (età media: 65 anni; durata di malattia: 3.1 anni; UPDRS II/III. punteggio medio: 8/17) sono stati sottoposti a due acquisizioni SPECT con [¹²³I]FP-CIT: una prima dell'inizio di terapia con dopamino-agonista, la seconda dopo un intervallo medio di 35 giorni dalla somministrazione del farmaco.

L'acquisizione dei dati SPECT è stata eseguita dopo 3 ore dalla somministrazione del tracciante (185 MBq).

L'analisi dei dati è stata condotta mediante posizionamento di regioni di interesse manuali sui nuclei della base e corteccia occipitale, con il calcolo di misure semiquantitative (uptake specifico/non specifico).

Dei 15 pazienti solo 5 assumevano bassi dosaggi di levodopa al momento del primo esame (media 300 mg/die), mantenuta stabile durante lo studio.

Dopo l'esecuzione della prima SPECT, 8 pazienti hanno iniziato terapia con non-ergot derivati (6 pramipexolo fino ad un dosaggio medio di 2.1 mg, 2 ropinirolo fino a 9 mg), 7 con ergot-derivati (5 cabergolina fino a 3.8 mg, 2 pergolide fino a 3 mg).

L'analisi del rapporto captazione specifica / non specifica non ha mostrato differenze significative tra le acquisizioni basali e quelle successive alla terapia con dopamino-agonisti (2.38±0.65 vs 2.32 ± 0.50).

Inoltre non sono emerse differenze tra le due acquisizioni quando la misura della captazione di tracciante era condotta su ogni sub-regione dei nuclei della base.

Nessuna differenza significativa è emersa dal confronto tra ergot e non ergot sulla riproducibilità dell'esame SPECT

I risultati di questo studio suggeriscono che i dopamino-agonisti, ai dosaggi terapeutici non interferiscono sulla densità del DAT misurabile con SPECT con [¹²³I]FP-CIT e confermano pertanto le potenzialità di tale metodica come strumento di monitoraggio della progressione di malattia.

MALATTIA A CORPI DI LEWY E MALATTIA DI PARKINSON CON DEMENZA: STUDIO DI PERFUSIONE CEREBRALE E DELLA FUNZIONE DOPAMINERGICA NIGRO-STRIATALE

¹ R. Ceravolo, ² D. Volterrani, ¹ C. Rossi, ¹ L. Kiferle, ¹ D. Frosini, ¹ N. Sassi, ¹ C. Logi, ² G. Manca, ¹ U. Bonuccelli, ¹ L. Murri

¹ Dipartimento di Neuroscienze

² Medicina Nucleare, Università di Pisa

La distinzione nosografica tra Malattia di Parkinson con demenza (MPD) e Demenza a corpi di Lewy (DLB) appare in molti casi difficile e spesso il criterio temporale relativo all'esordio della demenza rispetto al parkinsonismo appare artificioso.

D'altra parte alcuni parametri clinici e variabili legate alla progressione di malattia possono essere utili in follow-up longitudinali, tuttavia con sensibilità diagnostica non elevata.

Scopo del presente studio è stato di valutare il pattern perfusionale cerebrale e il grado di compromissione della via dopaminergica nigro-striatale mediante metodica SPECT in 30 soggetti con diagnosi di MPD e 30 pazienti con DLB.

I pazienti sono stati selezionati in modo che i due gruppi fossero omogenei per grado di compromissione cognitiva (MMSE medio 19), per gravità del quadro motorio (UPDRS III medio 32), per età e sesso; la durata di malattia era invece differente tra i due gruppi essendo di più lunga durata nei pazienti con diagnosi di MPD.

Ciascun paziente è stato sottoposto in diversi giorni a due acquisizioni SPECT: una con tracciante per lo studio della perfusione cerebrale (rCBF 99mTc-bicisate SPECT, ECD, Neurolite), la seconda con tracciante selettivo per il trasportatore della dopamina ([¹²³I]Iofluopane SPECT, FP-CIT, DatScan).

Le acquisizioni sono state ottenute con gamma camera doppia testa e l'analisi è stata condotta secondo protocolli standardizzati.

Per la SPECT con FP-CIT è stato calcolato il rapporto tra captazione specifica (caudato destro e sinistro, putamen destro e sinistro) e captazione non-specifica (corteccia occipitale).

Il software Statistical Parametrical Mapping (SPM99) è stato invece utilizzato per l'analisi dei dati della rCBF SPECT.

Le immagini ottenute dai pazienti affetti da MPD e DLB hanno mostrato un rapporto di captazione specifica/non-specifica di FP-CIT significativamente inferiore ($p < .0005$; Mann-Whitney test) rispetto al gruppo di controllo (8 soggetti sani, omogenei per età e sesso).

La comparazione statistica tra i due gruppi tuttavia non ha evidenziato alcuna differenza significativa di captazione a livello del putamen né del caudato (caudato destro DLB 1.46 ± 0.31 vs MPD 1.59 ± 0.22 ; caudato sinistro DLB 1.46 ± 0.31 vs MPD 1.56 ± 0.20 ; putamen destro DLB 1.27 ± 0.22 vs MPD 1.38 ± 0.24 ; putamen Sinistro DLB 1.24 ± 0.10 vs MPD 1.33 ± 0.23).

L'esame degli indici di asimmetria non ha evidenziato risultati statisticamente significativi. I pazienti con DLB e MPD presentavano inoltre, rispetto ai controlli, una riduzione significativa ($p < 0.001$) del rCBF nelle aree parieto-occipitali e frontali, senza alcuna differenza significativa del confronto tra i pattern di perfusione tra i due gruppi di malattia.

I nostri dati indicano una marcata sovrapposibilità dei pattern di perfusione cerebrale e di disfunzione dopaminergica nigro-striatale nella MPD e nella DLB, confermando l'esistenza di uno spettro parkinson-demenza dai confini nosografici incerti.

Eventuali distinzioni molecolari in vivo tra le due patologie potrebbero essere evidenziate con altre metodiche che esplorino il versante post-sinaptico della via dopaminergica o altri sistemi neurochimici.

STIMOLAZIONE EXTRADURALE DELLA CORTECCIA MOTORIA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

^{1, 2} R. Cilia, ³ A. Landi, ³ F. Vergani, ³ E. Sganzerla, ¹ G. Pezzoli, ¹ A. Antonini

¹ Parkinson Institute, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

² Dipartimento di Neurologia, Università di Milano - Bicocca

³ Dipartimento di Neurochirurgia, Università di Milano - Bicocca

Obiettivi

La stimolazione extradurale della corteccia motoria (EMCS) è una procedura chirurgica attuabile su pazienti con malattia di Parkinson (PD) avanzata che non possono essere sottoposti a stimolazione cerebrale (DBS).

Metodi

Cinque pazienti con PD (3 donne e 2 uomini; età $73,8 \pm 2,9$ anni; H&Y = 3) con fluttuazioni motorie e discinesie sono stati sottoposti a EMCS a livello del giro pre-centrale dell'emisfero sinistro.

La durata media di malattia al momento dell'impianto era $15,4 \pm 2,6$ anni (range 12-19).

Tutti i pazienti rispettavano i criteri CAPSIT per DBS ad eccezione dell'età > 70 anni.

I pazienti sono stati valutati pre-operatoriamente e 6 mesi dopo l'intervento in 'off' farmacologico, con lo stimolatore acceso (on-stim) ed a distanza di due settimane dal suo spegnimento (off-stim).

Gli outcomes valutati sono stati:

- cambiamenti nei dosaggi medi dei farmaci dopaminergici,
- punteggi UPDRS II, III e item 39 (durata % di off quotidiano),
- discinesie (AIMS).

Tutte le terapie farmacologiche sono state mantenute invariate durante le due settimane off-stim.

I parametri di stimolazione sono stati:

- configurazione monopolare 0-3-C+ (4/5 pazienti) e bipolare 0-1-2+3+ (1/5 paziente);
- intensità: da 3,0 a 4,0 Volts;
- durata dell'impulso da 180 to 210 millisec;
- frequenza: 60 (4/5 pts) e 40 (1/5 pt) Hz.

Risultati

Nessuno degli items studiati ha mostrato un cambiamento significativo dopo l'intervento di EMCS.

Tuttavia, c'è stato un trend verso una riduzione del dosaggio medio giornaliero della terapia dopaminergica (-30%) e della AIMS (-19%). Una paziente è migliorata significativamente, 3/5 hanno riferito una riduzione del tempo di 'off' giornaliero (UPDRS item 39) e 4/5 hanno percepito un miglioramento soggettivo nella stabilità posturale e nella deambulazione.

Discussione

Nella nostra coorte di pazienti, la EMCS unilaterale ha determinato effetti clinici variabili.

Infatti, 3 pazienti hanno riportato sia un miglioramento soggettivo che una riduzione del tempo di 'off' e delle discinesie. Tali miglioramenti clinici sono stati bilaterali e hanno coinvolto principalmente disturbi assiali, quali stabilità posturale e freezing gait.

Una paziente ha avuto un beneficio marginale e un paziente non ha mostrato alcun cambiamento. La riduzione delle discinesie potrebbe essere dovuto sia alla riduzione del dosaggio medio di l-dopa sia ad un effetto diretto della stimolazione, dato che due pazienti hanno mostrato un aumento dei movimenti involontari dopo lo spegnimento dello stimolatore senza alcun cambiamento nei dosaggi dei farmaci.

Conclusioni

I nostri risultati suggeriscono che la EMCS sia una procedura sicura ma che, rispetto alla DBS, i suoi risultati siano variabili e marginali, persino in una popolazione ben selezionata.

SINTOMI NON MOTORI NEI PARKINSONISMI E LORO IMPATTO SULLA QUALITA' DI VITA: METODO E RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO PRIAMO

¹ C. Colosimo, ² A. Antonini, ³ P. Barone, ⁵ L. Morgante, ⁴ R. Marconi per il **PRIAMO study group**

¹ Università di Roma "La Sapienza"

² Istituti Clinici di Perfezionamento, Centro Parkinson, Milano

³ Università Federico II Napoli

⁴ Ospedale Misericordia, Grosseto

⁵ Università di Messina

Obiettivi

Valutare la frequenza dei sintomi Non Motori (NM) e la loro evoluzione dopo 12 e 24 mesi di osservazione in un campione di pazienti affetti da parkinsonismo (tipico e atipico).

Obiettivi secondari sono: la caratterizzazione clinica dei pazienti con diagnosi di malattia di Parkinson; la valutazione della distribuzione di vari tipi di parkinsonismo e la valutazione dell'impatto dei sintomi NM sulla QoL.

Metodi

PRIAMO è uno studio osservazionale longitudinale condotto in 58 centri specialistici di neurologia distribuiti su tutto il territorio italiano.

Lo studio si è posto un target di 1800 pazienti arruolati consecutivamente; sono eleggibili pazienti con diagnosi di parkinsonismo precedente alla visita basale o di nuova diagnosi mentre sono esclusi pazienti < 18 anni o con diagnosi di tremore essenziale.

Lo studio prevede due visite di follow-up, a 12 e a 24 mesi.

Ad ogni visita, i pazienti vengono sottoposti ad esame clinico e a valutazioni standardizzate dei sintomi NM oltre ad una serie di test che comprendono: EQ-5D (Euro-QoL), PDQ-39 (Parkinson 's Disease Questionaire 39 items), SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale), HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression), MMSE (Mini Mental State Examination), FAB (Frontal Assessment Battery).

Risultati

La fase trasversale è tuttora in atto: attualmente sono stati arruolati 814 pazienti con un'età media (\pm DS) di 67,9 (\pm 9); il campione è composto principalmente da uomini (59,6%) e la durata media della malattia è di 4 anni. L'81% dei soggetti si trova ad uno stadio precoce di malattia.

Dei 730 pazienti la cui diagnosi è stata effettuata alla visita basale, l'83,2% è affetto da malattia di Parkinson idiopatica. Il 68,2% dei pazienti riporta disturbi psichiatrici, soprattutto depressione e ansia (89,7%). Inoltre oltre la metà dei pazienti lamenta sintomi gastro-intestinali ed urinari (62% e 59%, rispettivamente).

Conclusioni

PRIAMO è la prima indagine epidemiologica italiana sul parkinsonismo che applica metodi standardizzati e strumenti validati per la raccolta di dati.

Il focus dello studio è ottenere chiarimenti sulla frequenza dei sintomi NM nei vari tipi di parkinsonismo e valutare queste caratteristiche nel tempo.

I dati preliminari suggeriscono che i sintomi NM sono presenti in una significativa quota di pazienti con parkinsonismo.

IPEROMOCISTEINEMIA E DEFICIT COGNITIVI NELLA MALATTIA DI PARKINSON: CAUSALITA' O CASUALITA'?

¹ S. Cristina, ¹ C. Pacchetti, ¹ R. Zangaglia, ¹ M. Ossola, ⁴ E. Sinforiani, ⁴ C. Pasotti, ² E. Martignoni, ³ G. Nappi

¹ UO Parkinson- IRCCS "Istituto Neurologico C. Mondino" - Pavia

² Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara e Servizio di Neuroriabilitazione e Disordini del Movimento, IRCCS "S. Maugeri", Veruno (NO)

³ Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza", IRCCS "Istituto Neurologico C. Mondino" - Pavia

⁴ Lab. Neuropsicologia, IRCCS "Istituto Neurologico C. Mondino" - Pavia

Elevati livelli di omocisteinemia sono comunemente descritti nella Malattia di Parkinson (PD), anche in ordine all'uso terapeutico della levodopa.

La supplementazione con folati e cobalamina può in ogni caso ridurre i livelli di omocisteina plasmatica anche nei pazienti in levodopa.

I valori di omocisteinemia sono inoltre influenzati dai livelli nutrizionali di folati e cobalamina, generalmente carenti nell'anziano, e dallo stile di vita (consumo di alcool, caffè).

Livelli elevati di omocisteina sono in generale associati a rischio vascolare, deterioramento cognitivo e demenza.

Non è stato escluso che elevati livelli di omocisteina possano esercitare un effetto neurotossico diretto attraverso un difetto di metilazione in alcuni disordini neuropsichiatrici.

Al fine di studiare se l'omocisteina possa rappresentare un correlato metabolico di fasi diverse di malattia, abbiamo dosato omocisteina, vitamina B12, folati in una serie non selezionata di pazienti degenti afferenti alla nostra Unità Operativa nel corso del 2004.

Sono stati identificati 3 gruppi di pazienti:

1) PD senza sintomi psichiatrici e cognitivi,

2) PD con severo declino cognitivo/demenza,

3) PD con allucinazioni. Sono stati inclusi 159 soggetti: l'età media era di $66,2 \pm 9,4$ anni ($64,2 \pm 9,1$ gruppo 1; $72,0 \pm 7,3$ gruppo 2; $69,6 \pm 9,8$ gruppo 3).

Il gruppo di parkinsoniani con demenza risultava significativamente più anziano rispetto al gruppo di PD senza demenza ($t = 4,32$; $p < 0,001$) ed anche il gruppo di parkinsoniani con allucinazioni isolate risultava significativamente più anziano rispetto ai parkinsoniani senza sintomi psichiatrici e cognitivi ($t = 2,21$; $p < 0,05$).

I valori di omocisteina plasmatica risultavano sensibilmente più elevati nel gruppo PD con demenza ($24,7 \pm 15,4$ $\mu\text{moli/l}$, $t = 2,11$; $p < 0,05$) rispetto ai pazienti con PD senza sintomi psichiatrici o deficit cognitivo ($18,8 \pm 11,2$ $\mu\text{moli/l}$), ma anche rispetto ai pazienti con Parkinson e allucinazioni isolate ($15,8 \pm 7,0$; $t = 2,05$; $p < 0,05$).

Non si evidenziavano significative differenze per i livelli di folati e di vitamina B12 tra i gruppi.

Venivano chiaramente registrate differenze significative nei valori medi di MMSE corretto per età/scolarità, tra il gruppo di PD con demenza ($20,7 \pm 6,1$) e gli altri gruppi: PD senza sintomi psichiatrici o deficit cognitivo ($25,8 \pm 3,6$; $t = 5,87$; $p < 0,001$) e PD con allucinazioni isolate ($24,3 \pm 4,6$; $t = 2,01$; $p = 0,05$).

I risultati evidenziano un'iperomocisteinemia rilevante nei pazienti più anziani e con declino cognitivo.

Nell'analisi finale saranno considerate le altre variabili cliniche di malattia e il grado di coinvolgimento vascolare alle immagini TAC/RMN.

IL REIMPIANTO NEL NUCLEO SUBTALAMICO DI ELETTROCATETERI DBS NON ADEGUATAMENTE POSIZIONATI

¹ A. Dario, ² C. Mariani, ² G. Pezzoli, ¹ G. Tomei

¹ Clinica Neurochirurgica, Università dell'Insubria, Varese

² Centro Parkinson, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

Scopo

Identificazione delle problematiche relative all'intervento di reimpianto di elettrocateteri di stimolazione cerebrale profonda (DBS) in pazienti affetti da morbo di Parkinson non ben controllato per centratura non adeguata del target.

Materiale clinico e Metodi

Due pazienti di sesso femminile affette da morbo di Parkinson avanzato, precedentemente impiantate a livello del nucleo subtalamico (STN) sono state sottoposte a reimpianto bilaterale di elettrocatetere nel STN.

Clinicamente, dopo l'impianto, vi era stato un peggioramento della sintomatologia non più controllata dai farmaci, ma ancora rispondente al test con l-dopa, e non si erano dimostrate anomalie dovute a rotture od alterazioni elettriche a carico del sistema di DBS.

In sedazione veniva eseguita RMN di centratura con sequenze pesate in T1 e T2; le immagini così ottenute venivano fuse mediante neuronavigatore, calcolate le coordinate del STN basandosi sul sistema AC-PC e dopo sovrapposizione all'atlante stereotassico veniva misurato il corretto posizionamento dell'elettrodo bilateralmente.

Successivamente il paziente veniva sottoposto in anestesia locale a rimozione bilaterale dell'elettrodo non centrato e dopo qualche ora a RMN di centratura.

Il giorno dopo, dopo posizionamento del casco stereotassico, venivano effettuate TAC cranio in condizioni stereotassiche, fusione delle immagini, preparazione sul neuronavigatore del piano di cura con ingresso al target in posizione differente dal pregresso foro di trapano, esecuzione di microregistrazione a 5 tracce da 1 cm sopra il target a 2 cm sotto, stimolazione delle tracce più significative, scelta della traccia migliore sulla quale impiantare l'elettrocatetere da stimolazione definitiva e connessione dello stesso con il pregresso impianto.

Risultati

Alla centratura preoperatoria la distanza tra l'elettrocatetere non adeguatamente impiantato ed il STN variava da 2 a 4 mm oltre il bordo del STN.

La RMN, dopo rimozione dell'elettrocatetere, non dimostrava alterazioni ematiche lungo il corso del tragitto, ma qualche anomalia a livello subtalamico sede del pregresso elettrocatetere.

Non vi sono state problematiche correlate all'avanzamento degli aghi di microregistrazione nel tessuto cerebrale.

In un caso già impiantato 2 volte la microregistrazione del STN dimostrava un segnale con potenziale ridotto ad un terzo. In tutte e due i casi si è assistito al miglioramento della sintomatologia parkinsoniana ad una distanza di tempo più lunga rispetto agli impianti DBS in pazienti non ancora sottoposti a DBS.

Discussione

Il riposizionamento dovuto ad una centratura DBS non adeguata pone difficoltà aggiuntive nella programmazione del secondo impianto in particolar modo riguardo la presenza di materiale ematico dovuto alla rimozione del pregresso catetere, alla pregressa traccia dell'elettrocatetere che può deviare od alterare le microregistrazioni, alla riduzione del potenziale di scarica del STN per cui si richiede una attenta pianificazione anche temporale allo scopo di ridurre possibili complicanze e di aumentare le potenzialità terapeutiche del trattamento.

GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO NELLA MALATTIA DI PARKINSON NEL CORSO DI TRATTAMENTO CON FARMACI DOPAMINO-AGONISTI ERGOLINICI E NON ERGOLINICI

D. De Gaspari, C. Siri, M. Canesi, N. Meucci, A. Zecchinelli, I. U. Isaias, R. Cilia, G. Pezzoli, A. Antonini

Centro Parkinson, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

Background

E' stato recentemente riportato come nella Malattia di Parkinson (PD) ad alti dosaggi di trattamento con dopamino-agonisti (DA), specialmente non ergolinici, possano verificarsi comportamenti quali il gioco d'azzardo patologico (PG).

Non è tuttavia ancora chiaro se tale fenomeno dipenda dal dosaggio farmacologico o dalla classe di DA utilizzata.

Scopo dello studio

Valutare la frequenza del PG in 1000 pazienti parkinsoniani che utilizzano DA ergolinici o non ergolinici. Allo scopo sono stati considerati 1000 pazienti consecutivi afferenti al nostro centro nel corso del 2005.

Metodi e risultati

Venti pazienti con PD (età 60 ± 8 aa, età all'esordio del PD 53 ± 7 aa, età all'esordio del PG 58 ± 8 aa.) hanno riferito la presenza di PG nel corso delle visite di controllo dal neurologo.

Tutti i pazienti seguivano un trattamento con DA e levodopa.

A tutti i pazienti è stata somministrata la scala South Oaks (SOGS) per la valutazione del gioco d'azzardo patologico, inoltre a 10/20 pazienti è stata fatta una valutazione neuropsicologica (NPS).

Tutti i 20 pazienti hanno ottenuto punteggi patologici alla SOGS (cut-off=3; media 7.6, range ottenuto: 5 -13).

Nessuno dei 10 pazienti valutati con i test NPS aveva gravi deficit cognitivi, in 6/10 si sono riscontrati lievi o moderati deficit frontali.

Diversamente da quanto riportato in altri studi, nessun paziente era sottoposto ad alti dosaggi farmacologici.

Pramipexolo (N 14/378; 2.27 ± 1.1 mg/gg) e ropinirolo (N: 3/128; 15.67 ± 5.86 mg/gg) sono risultati i farmaci più frequentemente implicati (17/20).

La frequenza del PG era di 3.4% per i DA non ergolinici vs. <1% per gli ergolinici (N:1/210 per la cabergolina; N: 1/124 per pergolide).

Le principali caratteristiche del nostro campione sono risultate: sesso maschile (16/20), esordio del PD prima dei 50 anni (10/20) e la presenza di precedenti esperienze di gioco (7/20).

In 14/20 pazienti, al PG si associavano altri problemi nel controllo degli impulsi quali shopping compulsivo, voracità, internet addiction, aumento della libido.

In 4 casi il PG ha causato la perdita di quasi tutti i beni familiari nell'arco di un anno.

Conclusioni

Il PG nel PD è prevalentemente associato a trattamenti con DA non ergolinici, esordio giovanile, sesso maschile e spesso si presenta in associazione con altri disturbi del controllo degli impulsi; pertanto diviene necessario mantenere un monitoraggio costante dei soggetti che presentano questi fattori di rischio.

LE ALLUCINAZIONI NELLA MALATTIA DI PARKINSON: UN APPROFONDIMENTO SU PAZIENTI SENZA DEFICIT COGNITIVI

¹ D. De Gaspari, ¹ C. Siri, C. Rauhe, M. Schiavella, ¹ M. Canesi, C. B. Mariani,
¹ N. Meucci, G. Sacilotto, S. Tesei, ¹ A. Zecchinelli, ¹ R. Cilia, ¹ I. U. Isaias, M. Zini,
² P. Barone, ¹ G. Pezzoli, ¹ A. Antonini

¹ Centro Parkinson, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

² Dipartimento di Neuroscienze, Università Federico II, Napoli

Background

Le allucinazioni sono una delle più frequenti complicanze psichiatriche associate alla Malattia di Parkinson (PD).

Nella maggior parte dei casi sono di natura visiva e si verificano nelle ore serali e notturne.

Alcuni studi sull'argomento indicano la terapia farmacologica (levodopa, L-dopa e dopaminaagonisti, DA) come causa principale del fenomeno.

In molte ricerche si è anche sottolineata la frequente associazione di allucinazioni e demenza.

Scopo dello studio: valutare dal punto di vista sia clinico sia neuropsicologico le differenze tra due gruppi di pazienti PD senza deficit cognitivi, rispettivamente con e senza allucinazioni.

Metodi e risultati

Abbiamo valutato 46 pazienti con PD senza demenza clinica (secondo il criterio del DSM IV) e con MMSE > 24 nei quali è stata indagata la presenza, tra i sintomi associati alla malattia, di allucinazioni. Tutti i pazienti seguivano un trattamento farmacologico con L-dopa e DA.

Abbiamo considerato "allucinati" (H) i pazienti con un punteggio >6 all'item 2 della scala psichiatrica NPI (N=23), "non allucinati" (NH) i pazienti con un punteggio pari a 0 allo stesso item (N=23).

In tutti i soggetti del primo gruppo i fenomeni allucinatori erano di natura visiva, in sei associati alla presenza di deliri di gelosia e persecutori.

Quattro soggetti del gruppo H assumevano un trattamento anti-psicotico.

Oltre al MMSE, abbiamo somministrato ad entrambi i gruppi una batteria neuropsicologica composta dai seguenti test: Fluente Fonemica e Semantiche, Matrici Colorate Progressive di Raven, Test di Corsi, FAB, Digit Span, Lista di Parole di Rey, Matrici Attentive, Denominazione, Geriatric Depression Scale, il Neuropsychiatric Inventory.

Per quanto concerne le caratteristiche cliniche e demografiche, i due gruppi non differivano per età, scolarità e gravità di malattia (valutate con UPDRSIII e H&Y); mentre differenze significative si sono riscontrate nell'età di esordio ($58,5 \pm 7,5$ aa nel gruppo H e $65,1 \pm 7,8$ nel gruppo NH), nella durata di malattia ($12,3 \pm 6,5$ aa gruppo H, $6,9 \pm 5,2$ aa gruppo NH) e nella dose media giornaliera in L-dopa equivalenti (gruppo H: $839,056 \pm 382,5$ mg, gruppo NH: $573 \pm 336,9$ mg).

Per quanto riguarda la valutazione neuropsicologica, non si evidenziano differenze nelle prestazioni dei due gruppi; nei valori globali dell'NPI (calcolato escludendo il punteggio dell'item2) sono emerse invece differenze significative tra gli H ($30,1 \pm 18,5$) e i NH ($19,6 \pm 12,3$) così come negli item riguardanti l'attività motoria aberrante (H: $1,4 \pm 3,3$; NH: 0) e i disturbi del sonno (H: $3,9 \pm 4,1$ NH: $1,6 \pm 3,2$).

Conclusioni

I risultati confermano come alcuni fattori quali la durata di malattia e i dosaggi della terapia farmacologica, possano rivelarsi predittivi circa la comparsa dei fenomeni allucinatori e come gli stessi non siano necessariamente associati ad un quadro cognitivo deficitario.

Si sono invece evidenziati nel gruppo H, maggiori complicanze di tipo neuropsichiatrico.

ANALISI QUANTITATIVA DEI MOVIMENTI OCULARI DI INSEGUIMENTO NELLA MALATTIA DI PARKINSON: RILEVANZA NELLA DISABILITA' CLINICA

¹ G. Di Lorenzo, ¹ S. Marino, ^{1, 2} P. Lanzafame, ¹ G. Scullica, ² F. La Rosa, ² G. Iannizzotto, ¹ E. Sessa, ¹ P. Di Bella, ¹ P. Bramanti

¹ IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo", Messina

² Dipartimento di Matematica, Facoltà di Ingegneria, Università di Messina

Obiettivi

Valutare i movimenti oculari di inseguimento mediante un nuovo sistema non invasivo di visione artificiale per il tracking oculare in pazienti affetti da malattia di Parkinson (MP) in stadio non avanzato, e verificare se esistano o meno delle correlazioni cliniche con il grado di malattia.

Background

I pazienti con MP, tipicamente manifestano difficoltà nel sostenere azioni motorie ripetitive. Studi precedenti hanno dimostrato deficit oculomotori in numerose patologie di carattere neurologico e hanno mostrato una progressiva bradicinesia ed ipocinesia dei movimenti oculari in pazienti con MP, soprattutto in stadio avanzato, utilizzando stimoli diversi, ma non hanno evidenziato significative correlazioni con gli scores clinici.

Materiali e Metodi

Sono stati studiati 33 pazienti con MP (12 femmine e 21 maschi, età media = 65.7 ± 10.5 ; stadio Hohen & Yahr (H&Y), media = 1.9 ± 0.6 ; Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) subscore motorio, media = 21.1 ± 8.9).

Tutti i pazienti erano affetti da MP idiopatica senza demenza (Minimal State (MMSE) > 24).

In ogni soggetto, le informazioni ottenute sono state acquisite utilizzando un sistema di visione artificiale flessibile e non invasivo per la generazione di stimoli visivi, in grado di misurare, analizzare e registrare i movimenti oculari orizzontali risultanti.

Tre sequenze della durata di 30 secondi ciascuna sono state somministrate a ciascun soggetto: sono stati utilizzati come risultati significativi del test i valori medi ottenuti sulle tre sequenze.

I dati dei pazienti con MP sono stati confrontati con quelli di un gruppo di 36 controlli normali (CN) e correlati con i valori di H&Y e UPDRS.

Risultati

I valori dei movimenti oculari di inseguimento ottenuti dal test sono risultati inferiori nei pazienti con MP rispetto a quelli ottenuti nei CN (valori nei pazienti con MP = 0.82 ± 0.20 ; valori nei CN = 1.15 ± 0.13 ; $r = 0.70$, $p < 0.001$).

Nei pazienti con MP, i valori correlano fortemente con lo stadio H&Y ($r = -0.75$, $p < 0.001$) e con gli scores motori dell' UPDRS ($r = -0.70$, $p < 0.001$). Non sono state trovate significative differenze nei pazienti con MP trattati con L-DOPA o Dopaminoagonisti.

Discussione/Conclusioni

I nostri dati suggeriscono che esistono deficit nei movimenti oculari di inseguimento nei soggetti affetti da MP, anche in stadio non avanzato, e che questi correlano in maniera fortemente significativa con gli scores clinici.

Quindi, questo sistema di visione artificiale per il tracking oculare, ci fornisce, in maniera non invasiva, una stima del deficit dei movimenti oculari di inseguimento e può essere utilizzato come indice di stima della gravità di malattia dei pazienti con MP.

ARIPIRAZOLO A BASSISSIMO DOSAGGIO IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON CON DISCINESIE E PSICOSI

E. Fabrizio, N. Caravona, A. Rubino, P. Stirpe, A. Alessandri, G. Meco

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

Obiettivo

Discinesie e psicosi si presentano in un'elevata percentuale di pazienti affetti da malattia di Parkinson (PD), soprattutto come effetto collaterale del trattamento dopaminergico.

L'Aripirazolo è un nuovo farmaco antipsicotico che agisce come agonista parziale dei recettori D2 della dopamina e 5-HT1A della serotonina e come antagonista dei recettori 5-HT2A.

Lo scopo di questo studio osservazionale, in aperto, è stato quello di valutare efficacia e sicurezza di piccolissime dosi di aripirazolo, agonista parziale del recettore dopaminergico, in pazienti con PD di grado severo che presentano discinesie e sintomi psicotici indotti dal trattamento con levodopa.

Metodi

8 pazienti parkinsoniani con discinesie e sintomi psicotici sono stati trattati con aripirazolo al dosaggio di 1.25 mg/die, per un periodo di 12 settimane.

Il principale parametro preso in considerazione è stato il cambiamento del tempo giornaliero di ON, analizzato attraverso una valutazione delle performance motorie e delle fluttuazioni, effettuata ogni due settimane (AIMS, UPDRS, BPRS).

Risultati

Quattro pazienti hanno sospeso in pochi giorni l'assunzione di aripirazolo per il sopraggiungere di un peggioramento motorio.

Quattro pazienti hanno concluso il trial con un notevole miglioramento delle discinesie senza peggioramento motorio ed un leggero effetto sui sintomi psicotici.

Conclusioni

Da questa nostra prima esperienza si evince che dosi piccolissime di aripirazolo possono essere utilizzate nel trattamento di discinesie e psicosi indotte da trattamento con levodopa in pazienti con PD di grado severo.

Sono necessari, sicuramente, ulteriori studi controllati per valutare l'efficacia della molecola nei pazienti con PD.

ANALISI PROTEOMICA DELLA TOSSICITA' DOPAMINA-MEDIATA NELLA LINEA CELLULARE DOPAMINERGICA SH-SY5Y CHE ESPRIME ALFA-SINUCLINA

¹ M. Fasano, ¹ M. Colapinto, ¹ S. Mila, ² B. Bergamasco, ¹ L. Lopiano

¹ Centro di Neuroscienze, Università dell'Insubria, Busto Arsizio / Varese (VA)

² Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Il fattore causale della malattia di Parkinson non è noto, e la malattia potrebbe essere la conseguenza dell'interazione di vari meccanismi patogenetici, compresi deficit mitocondriali, un aumento della formazione della specie reattive dell'ossigeno e l'errata aggregazione delle proteine.

Oltre alle forme sporadiche della malattia di Parkinson, che rappresentano la stragrande maggioranza dei casi, sono state descritte anche forme familiari monogeniche che complessivamente costituiscono il 15% dei casi.

Le mutazioni a carico di alfa-sinucleina hanno una rilevanza storica essendo la prima forma monogenica identificata.

Sono state riportate tre mutazioni puntiformi, duplicazioni e triplicazioni del gene.

Alfa-sinucleina, una piccola proteina di 140 aminoacidi, è la principale componente dei corpi di Lewy. Essa è in grado di interagire sia con membrane fosfolipidiche che con micelle e compartimenti lipidici intracellulare, strutturandosi in strutture protofibrillari.

Alfa-sinucleina e stress ossidativo sono collegati da un ambiente particolarmente ostile: il terminale presinaptico dei neuroni dopaminergici.

L'aggregazione di alfa-sinucleina permeabilizza le vescicole di rilascio della dopamina aumentando il livello citosolico del neurotrasmettitore, che si ossida, favorendo la stabilizzazione delle protofibrille citotossiche.

In questo contesto abbiamo rivolto la nostra attenzione ad un modello cellulare di tossicità dopamina-dipendente.

La linea cellulare di neuroblastoma umano SH-SY5Y è stata trasformata per esprimere stabilmente un aumentato livello di alfa-sinucleina.

Al contrario di quanto riportato in letteratura per le transfezioni transienti, questa linea cellulare si è mostrata meno suscettibile alla tossicità da dopamina, mostrando come livelli sub-tossici della proteina abbiano effetto protettivo.

Attraverso le tecniche della proteomica abbiamo cercato di individuare le basi molecolari del fenomeno osservato.

Il sistema è stato inoltre stimolato attraverso ioni metallici che aumentano lo stimolo ossidativo impartito dalla dopamina.

Il metodo proteomico ha permesso di identificare oltre 40 proteine, la cui presenza varia sensibilmente in funzione dello stimolo ossidativo, riconducibile alla regolazione di diverse vie metaboliche.

ESPRESSIONE DIFFERENZIALE DI PROTEINE LINFOCITARIE IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

¹ M. Fasano, ¹ S. Mila, ² A. Giuliano Albo, ³ M. Zibetti, ³ B. Bergamasco, ¹ M. Cosentino, ⁴ F. Blandini, ³ L. Lopiano

¹ Centro di Neuroscienze, Università dell'Insubria, Busto Arsizio/Varese (VA)

² Bioindustry Park del Canavese, Colletterto Giacosa (TO)

³ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

⁴ Laboratorio di Neurochimica Funzionale, Istituto Neurologico " C.Mondino ", Pavia

Le cellule immunitarie (i linfociti in particolare) potrebbero riflettere il carattere sistemico, eventualmente di origine genetica, della malattia di Parkinson.

Mutazioni del gene della parkina (PARK2) rendono i linfociti periferici più suscettibili all'apoptosi mediata dalla dopamina e dal ferro.

L'alfa-sinucleina è sovra-espressa nei linfociti dei casi sporadici di PD, e la sua espressione correla con i marker apoptotici. Inoltre, la dopamina possiede una complessa attività regolatoria del processo apoptotico nei linfociti umani, che esprimono un intrinseco sistema dopaminergico.

I meccanismi immuni possono contribuire al danno neuronale, come viene suggerito dalle anomalie immuni presenti nella malattia di Parkinson, e dalla presenza di processi infiammatori cronici nel cervello di questi pazienti.

Queste osservazioni, insieme alla necessità di individuare marcatori della malattia, possibilmente di facile utilizzo, hanno promosso ampi studi su fluidi biologici e cellule ematiche periferiche, che hanno dimostrato possedere alcune delle variazioni osservate a livello nigrale - ad esempio una diminuzione dell'attività del complesso I o l'aumento dello stress ossidativo.

La proteomica è una disciplina post-genomica che permette di affrontare in modo globale l'analisi delle differenze nell'insieme delle proteine di un determinato tessuto in determinate condizioni.

Essa si rivela essere un'eccellente tecnica per la ricerca di marcatori periferici della malattia.

Scartando la ricerca di marcatori liquorali per l'invasività del prelievo, e di marcatori plasmatici per la grande abbondanza di proteine principali che mascherano quelle meno abbondanti, la nostra attenzione si è concentrata sui linfociti periferici.

Confrontando il quadro di espressione proteica in pazienti affetti di malattia di Parkinson sporadica con pazienti soggetti a DBS (con conseguente riduzione della terapia farmacologica) abbiamo individuato alcune proteine la cui alterazione è riconducibile allo stress ossidativo indotto da L-DOPA.

Inoltre, confrontando i pazienti DBS con controlli di età e sesso confrontabili, abbiamo individuato dieci potenziali marcatori della malattia.

Saranno inoltre presentati risultati preliminari sull'analisi proteomica differenziale di linfociti periferici di pazienti PARK2.

INFUSIONE CONTINUA DI APOMORFINA PER VIA SOTTOCUTANEA: UNO STUDIO SUL SUO UTILIZZO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

¹ L. Ferri, ¹ N. Modugno, ¹ A. Brunetti, ¹ B. Gandolfi, ¹ L. Cafaro, ^{1,2} S. Ruggieri

¹ IRCCS I.N.M. Neuromed, Pozzilli (IS)

² Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

Introduzione

L'apomorfina, un dopamino-agonista a breve durata d'azione, è stato il primo farmaco del suo genere ad essere usato per il trattamento della malattia di Parkinson.

E' un farmaco che ha un'alta affinità per i recettori D1 ma anche per i D2, D3 e D4. Viene iniettata nel tessuto sottocutaneo a causa della quasi completa inattivazione epatica.

L'apomorfina viene comunemente utilizzata per il trattamento degli stati di "OFF" motorio improvvisi e refrattari al trattamento con levodopa, sia mediante infusione continua che come iniezione sporadica.

Obiettivi

Lo studio vuole dimostrare l'utilità dell'apomorfina nel trattamento della malattia di Parkinson in fase avanzata, caratterizzata da fluttuazioni disabilitanti e periodi di "OFF" non responsivi al trattamento orale.

Materiali

Lo studio include 70 pazienti (43 maschi e 27 femmine) con età compresa tra 45 e 72 anni, con malattia di Parkinson in stato avanzato per la presenza di frequenti fluttuazioni motorie e discinesie.

Metodi

Tutti i pazienti sono stati trattati con infusione continua sottocutanea di apomorfina tramite pompa extracorporea, in monoterapia oppure in aggiunta alla terapia orale con levodopa.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione motoria con scala UPDRS sezione III e neuropsicologica (MMSE, MMPI) all'inizio del trattamento e dopo 12 mesi.

Risultati

L'età media di inizio della malattia di Parkinson nei soggetti studiati è stata di 53,2 anni.

L'inizio del trattamento con apomorfina è avvenuto mediamente dopo circa 11 anni dall'inizio della malattia.

La dose media infusa è stata di circa 6 mg/h e la durata media giornaliera di infusione è stata di 12,3 ore.

Si segnala una riduzione delle fluttuazioni motorie e delle discinesie da levodopa.

In alcuni pazienti si è resa possibile una graduale sospensione della terapia con levodopa.

Nausea ed ipotensione ortostatica sono stati i più comuni effetti indesiderati dovuti alla stimolazione dopaminergica periferica e sono stati validamente antagonizzati dalla somministrazione di domperidone.

Le allucinazioni, altra complicanza dovuta alla stimolazione dopaminergica periferica, si sono verificate molto più raramente rispetto ad altri farmaci dopamino-agonisti.

La formazione di noduli sottocutanei è stata la complicanza locale più frequente; si è verificato un sensibile miglioramento in seguito all'uso di aghi ipoallergenici di piccolo diametro.

Discussione e Conclusioni

L'apomorfina rappresenta una valida risorsa per il trattamento delle fluttuazioni motorie e delle discinesie in casi avanzati di malattia di Parkinson.

Quando la monoterapia non è sufficiente a controllare la sintomatologia extrapiramidale, si possono aggiungere basse dosi di levodopa, rappresentando tale associazione la migliore opzione terapeutica per la malattia di Parkinson in fase avanzata.

LA METANFETAMINA INDUCE L'ESPRESSIONE ECTOPICA DELLA TIROSINA IDROSSILASI IN NEURONI CORTICALI DEL CERVELLETTO

¹ M. Ferrucci, ² C. L. Busceti, ³ S. Nori, ¹ G. Lazzeri, ¹ A. Falleni, ¹ A. Paparelli, ^{2, 4} S. Ruggieri, ^{1, 2} F. Fornai

¹ Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

² IRCCS I.N.M. Neuromed, Pozzilli (IS)

³ Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Respiratorie, Università di Roma "La Sapienza"

⁴ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

La metanfetamina (MA) provoca sensitizzazione motoria, comunemente attribuita alla sua azione sui gangli della base.

Sebbene il cervelletto svolga un ruolo critico nel controllo del movimento e nell'apprendimento di schemi motori ripetitivi, gli effetti della MA su questa area cerebrale sono praticamente sconosciuti.

In questo studio, condotto in topi C57 Bl di 9 settimane, l'impiego della tecnica semiquantitativa della Real Time-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), eseguita con l'uso di specifici primers, ha dimostrato che la MA produce cambiamenti nell'espressione del trascritto primario del gene della tirosina idrossilasi (TH), enzima chiave della sintesi delle catecolamine, all'interno della corteccia cerebellare.

Questo effetto è accompagnato dall'incremento dei livelli di proteina TH, rilevati mediante immunoblotting.

L'analisi immunocitochimica ha mostrato che l'aumento di espressione della TH è localizzato all'interno dello strato dei granuli e delle cellule del Purkinje.

Inoltre, come rivelato dall'indagine immunocitochimica condotta al microscopio elettronico a trasmissione, a livello subcellulare la TH è presente sia nel nucleo che nel citoplasma delle cellule del Purkinje, sebbene il trattamento con MA induca un aumento di immunopositività per la TH principalmente nel nucleo.

L'incremento di espressione della TH è accompagnato da un aumento dei livelli cerebellari di noradrenalina, misurati mediante HPLC-ED.

Lo studio della time-course di questo fenomeno, condotto per vari tempi di esposizione e per varie dosi di MA, ha dimostrato che l'incremento di espressione della TH raggiunge il picco a 3 giorni dal trattamento con MA, e tale incremento persiste almeno per 1 settimana.

L'analisi di sezioni seriate di cervelletto ha dimostrato che l'aumento dell'immunopositività per la TH è più pronunciato nella corteccia del verme posteriore, mentre negli emisferi cerebellari appaiono solo lievi, non significativi cambiamenti di espressione della proteina.

I nostri dati dimostrano che il cervelletto rappresenta un'area target per gli effetti della MA e suggeriscono il suo coinvolgimento nelle alterazioni motorie acute e croniche indotte da questa neurotossina. In accordo con questa ipotesi, molti casi di atassie ereditarie dovute a mutazioni di geni che alterano la fisiologia cerebellare sono associati a un incremento dell'immunoreattività alla TH che interessa selettivamente neuroni intrinseci della corteccia cerebellare.

TRATTAMENTO DELLA SCIALORREA CON TOSSINA BOTULINICA NEI PARKINSONISMI E NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

¹ V. Fetoni, ¹ P. Valla, ² D. Testa, ³ C. Albertario, ¹ G. E. Molini, ¹ F. Sasanelli

¹ U.O Neurologia - Azienda Ospedaliera Melegnano, Milano

² U.O Neurologia - Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta" - Milano

³ U.O Radiologia - Azienda Ospedaliera Melegnano, Milano

Introduzione

La scialorrea è un disturbo frequente ed invalidante in molte malattie neurodegenerative, quali la malattia di Parkinson, i parkinsonismi, la sclerosi laterale amiotrofica (SLA).

Il trattamento con farmaci anticolinergici e/o chirurgico di ablazione delle ghiandole salivari è scarsamente efficace e gravato da effetti collaterali.

Negli ultimi anni sono comparsi in letteratura diverse segnalazioni sull'uso della tossina botulinica nella scialorrea.

L'efficacia clinica della tossina è conseguente al blocco del release dell'acetilcolina a livello del recettore post-gangliare parasimpatico delle ghiandole salivari parotidi e sottomandibolare.

Scopo del nostro studio è stato quello di trattare con tossina botulinica, in aperto, un gruppo di pazienti che lamentavano scialorrea per valutare l'efficacia, la durata del trattamento e gli effetti collaterali.

Pazienti e Metodi

Sono stati trattati ambulatoriamente 18 pazienti: 11 con SLA a prevalente espressione bulbare, 6 con parkinsonismo e 1 con malattia di Parkinson.

Previo consenso informato, sono state iniettate, sotto controllo ecografico, 150 U di BTX-A (Dysport) nelle ghiandole parotidi (75 U in ognuna ghiandola) e 100 U nelle sottomandibolari (50U in ognuna ghiandola).

Ai pazienti e/o ai familiari è stato richiesto prima dell'infiltrazione, e dopo 1 e 3 mesi, di stimare il grado di salivazione con la scala visuo-analogica (VAS) e con il questionario di Thomas-Stonell che valuta la severità e la frequenza del drooling.

Risultati

In 9 degli 11 pazienti con SLA la riduzione della scialorrea è stata superiore al 50%; in 1 caso è stato inferiore al 50% e in un altro il trattamento è risultato inefficace; nei soggetti con parkinsonismo la riduzione è stata superiore al 50%.

La durata media dell'efficacia del trattamento è stata di 4 mesi.

Non si sono registrati effetti collaterali; tuttavia, 4 pazienti SLA hanno denunciato un addensamento della saliva e un peggioramento della disfagia.

Conclusioni

L'infiltrazione eco-guidata con tossina botulinica delle ghiandole parotidi e sottomandibolari ha determinato un miglioramento della scialorrea del 50%; la procedura si è dimostrata semplice e ben tollerata e, pertanto, valido trattamento palliativo della scialorrea nelle malattie degenerative. L'addensamento della saliva, di particolare disagio nei pazienti SLA e non riferito nei pazienti con parkinsonismo, può conseguire alla diversa causa che sottende la scialorrea nelle due diverse malattie. Ulteriori studi con ottimizzazione delle dosi di tossina e delle sedi di infiltrazione sono necessari per aumentarne l'efficacia e ridurre gli effetti collaterali.

ESTREMA DILATAZIONE UNILATERALE DEGLI SPAZI DI VIRCHOW-ROBIN ASSOCIATA A EMIPARKINSONISMO CONTROLATERALE

¹ G. Floris, ² G. B. Muzzetto, ¹ A. Cannas, ¹ M. Melis, ² C. Montaldo, ¹ M. G. Marrosu

¹ Clinica neurologica Università di Cagliari,

² Divisione Medicina Ospedale S. Barbara, Iglesias

³ Radiologia Ospedale S. Barbara, Iglesias

Gli spazi perivascolari di Virchow-Robin sono un frequente rilevamento RM in genere considerato benigno, non evolutivo ed importante da differenziare da alterazioni neuroradiologiche patologiche.

Sono stati raramente descritti dei casi caratterizzati da dilatazione estrema, unilaterale degli spazi di Virchow-Robin (svr) in genere asintomatici.

Descriviamo il caso di una paziente di 71 anni che da 2 anni presenta un emiparkinsonismo lentamente progressivo con rigidità e acinesia lieve-moderata degli arti di sx e tremore a riposo intermittente "pill-rolling" della mano sx.

L'anamnesi non evidenzia una causa del parkinsonismo.

L'esame neurologico per il resto è nella norma ed in particolare non sono presenti segni extrapiramidali all'emisoma controlaterale.

La RM encefalo ha mostrato multipli foci cistici con intensità di segnale simil-liquorale in tutte le sequenze, occupanti gran parte della sostanza bianca sopratentoriale dell'emisfero dx.

Essi sono compatibili con una estrema dilatazione multifocale degli svr, mostrano un lieve effetto massa e si accompagnano ad alcune iperintensità di segnale flair circostanti, riferibili a gliosi o ischemia cronica.

Il follow-up RM dopo un anno non ha mostrato variazioni.

La valutazione neuropsicologica ha mostrato unicamente dei lievi disturbi dell'attenzione ed aprassia costruttiva, evidente solo nella copia di una figura complessa.

La paziente è in trattamento con levodopa 300 mg/die con moderata risposta clinica.

La sindrome extrapiramidale si è mantenuta strettamente lateralizzata nel tempo.

Ci chiediamo se la sintomatologia neurologica della paziente sia correlata al quadro neuroradiologico controlaterale o se si tratti di un associazione incidentale.

Una correlazione può essere suggerita dal fatto che i sintomi extrapiramidali sono controlaterali alle alterazioni RM, strettamente lateralizzati e che tali si sono mantenuti nel tempo.

Ma è importante sottolineare che i gangli della base sono scarsamente interessati direttamente ed indirettamente per effetto massa.

Possiamo invece ipotizzare un legame tra le alterazioni emisferiche della paziente e l'emiparkinsonismo controlaterale per coinvolgimento dei circuiti motori talamo-corticali.

Ancora possiamo ipotizzare un ruolo delle alterazioni iperintense focali circostanti le lesioni cistiche, di possibile genesi ischemica, sulla sintomatologia controlaterale.

In alternativa può essere proposto un ruolo delle lesioni RM nel determinare il lato d'esordio di un parkinsonismo degenerativo che diverrà eventualmente bilaterale nel tempo.

In conclusione il caso presentato è interessante per la rarità del quadro di imaging e in particolar modo perchè tale quadro per la prima volta viene descritto in associazione ad un emiparkinsonismo controlaterale.

Pertanto abbiamo proposto varie ipotesi per spiegare tale atipica associazione seppure non possiamo escluderne del tutto l'incidentalità.

L'ANALISI DELLE SINGOLE INCLUSIONI NEURONALI INDICA LA DINAMICA MOLECOLARE E LA FISIOPATOLOGIA DEL PARKINSONISMO

¹ F. Fulceri, ¹ P. Lenzi, ² A. Casini, ¹ A. Cecchetti, ¹ M. Ferrucci, ¹ G. Lazzeri, ¹ I. Tamburini, ¹ A. Paparelli, ^{1, 3} F. Fornai

¹ Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

² Dipartimento di Patologia Sperimentale, Biotecnologie Mediche, Infettivologia ed Epidemiologia, Università di Pisa

³ IRCCS I.N.M. Neuromed, Pozzilli (IS)

Le principali caratteristiche della Malattia di Parkinson's (MdP) comprendono la degenerazione della via dopaminergica nigrostriatale e lo sviluppo di inclusioni neuronali conosciute come corpi di Lewy (LB).

La somministrazione di metanfetamina (MA), MPTP o rotenone in continuo inducono inclusioni simili nei roditori e la MA anche nell'uomo suggerendo un meccanismo comune a livello sub-cellulare tra la tossicità delle anfetamine e le malattie degenerative.

In entrambi i casi le inclusioni si marcano per α -sinucleina, ubiquitina, parkina e altre molecole che appartengono al sistema ubiquitina-proteasoma (UP).

Mutazioni di queste proteine possono causare una degenerazione a livello della via nigro-striatale inducendo un Parkinson genetico.

Inoltre, l'inibizione del sistema UP determina degenerazione dei neuroni della substantia nigra e nei rimanenti, induce la formazione di inclusioni citoplasmatiche.

In questo lavoro, abbiamo isolato inclusioni in specifiche frazioni subcellulari per studiarne l'origine, la struttura dinamica e la composizione molecolare.

Per questo scopo sono state ottenute frazioni cellulari dopo centrifugazione differenziale che sono state processate per la microscopia elettronica, la microscopia ottica, l'immunoblotting e l'analisi proteomica.

La maggior parte delle inclusioni dello stadio più precoce sono state osservate a livello della frazione mitocondriale, dove appaiono con una zona centrale che contiene porzioni mitocondriali che si marcano per α -sinucleina ma non per l'ubiquitina.

Soltanto le inclusioni dello stadio più tardivo mostrano marcatura sia per α -sinucleina che per ubiquitina.

Queste inclusioni contengono la subunità 20 S del proteasoma e sono caratterizzate dalla presenza di porzioni mitocondriali ancora riconoscibili.

Le inclusioni mature, caratterizzate da una zona centrale elettrondensa, sono presenti a livello della frazione nucleare dove i mitocondri non sono visibili.

E contengono l'ubiquitina nella porzione centrale mentre per l' α -sinucleina nella porzione esterna.

In linea con quanto osservato l'analisi proteomica mostra un largo numero di proteine legate all'ubiquitina indotte dal trattamento con MA.

Questi dati forniscono una indicazione sulla formazione dei corpi di Lewy a partire da corpi autofagici che inglobano i mitocondri e contengono α -sinucleina, confermando la natura dei cosiddetti corpi pallidi presenti nella MdP e lo stretto legame morfo-funzionale tra α -sinucleina e mitocondri alterati.

Solo successivamente questi corpi perdono le caratteristiche autofagiche, contengono ubiquitina e assumono la struttura dei classici corpi di Lewy.

Questa analisi strutturale e dinamica, consentita dall'isolamento dei singoli inclusi, costruisce una sequenza temporale nella patogenesi delle lesioni sub-cellulari presenti nella MdP estendendo la modificazione strutturale alla composizione molecolare stabilita mediante analisi proteomica.

EFFETTI DELLA STIMOLAZIONE INTRACEREBRALE PROFONDA (DBS) SULLA MEMORIA DICHIARATIVA E NON DICHIARATIVA

¹ B. Gandolfi, ¹ N. Modugno, ¹ D. D'Ovidio, ¹ A. Brunetti, ¹ P. Romanelli, ^{1, 2} S. Ruggieri

¹ IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

² Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

Obiettivo

Abbiamo voluto studiare il ruolo del nucleo sottotalamico, una struttura diencefalica strettamente connessa ai gangli della base, nei meccanismi della memoria.

Abbiamo voluto verificare l'esistenza di una modulazione differenziale della stimolazione cerebrale profonda del nucleo sottotalamico (DBS) sulle performance di memoria, osservando eventuali modificazioni della memoria dichiarativa e di quella non dichiarativa.

Razionale

La memoria dichiarativa (memoria di fatti, eventi o relazioni stimolo-contesto) è stata correlata al sistema del lobo temporale mediale, mentre la memoria non dichiarativa (abitudini, abilità o capacità procedurali) dipende dalle strutture dei gangli della base.

Quindi disturbi dei gangli della base come il Parkinson o lesioni dello striato dorsale producono deficit della memoria non dichiarativa.

Attraverso la stimolazione intracerebrale profonda viene manipolata l'attività del nucleo sottotalamico, per poi verificarne gli effetti sulla memoria.

Metodi

Sono stati selezionati 15 pazienti con malattia di Parkinson, sottoposti ad una stimolazione profonda del nucleo sottotalamico e valutati dopo l'intervento chirurgico attraverso una batteria di test neuropsicologici.

Test utilizzati: Test del Labirinto, Parole allo Specchio, Test di Riconoscimento.

Risultati

I risultati ottenuti evidenziano un generale miglioramento della memoria non-dichiarativa nella maggior parte dei pazienti osservati.

Conclusioni

Tale risultato indicherebbe un ruolo specifico del nucleo sottotalamico nell'attivazione dei sistemi di memoria non dichiarativa.

ASPETTI COGNITIVI E DELLA PERSONALITA' DOPO STIMOLAZIONE INTRACEREBRALE PROFONDA (DBS) NELLA MALATTIA DI PARKINSON

¹ B. Gandolfi, ¹ N. Modugno, ¹ D. D'Ovidio, ¹ A. Brunetti, ¹ L. Ferri, ¹ P. Romanelli, ^{1, 2} S. Ruggieri

¹ IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

² Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

Obiettivo

Il presente studio si propone di valutare gli effetti della stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleo subtalamico (STN) sulle funzioni cognitive, ovvero di verificare se il miglioramento dei sintomi motori parkinsoniani a seguito della stimolazione intracerebrale profonda del nucleo sottotalamico è accompagnato dal miglioramento di specifiche funzioni cognitive. Abbiamo inoltre voluto valutare se dopo la DBS si verificano cambiamenti di personalità e variazioni nel controllo delle risposte emozionali ed affettive.

Razionale

La Malattia di Parkinson è caratterizzata dalla degenerazione dei circuiti dopaminergici frontostriatali che coinvolgono anche il nucleo sottotalamico.

Un miglioramento dei sintomi motori parkinsoniani indotto dalla DBS del STN non è necessariamente accompagnato da un parallelo incremento delle funzioni cognitive e psichiche e della qualità di vita.

Secondo recenti studi alcuni pazienti parkinsoniani trattati con DBS hanno mostrato a seguito dell'intervento un peggioramento nelle categorie valutate di: adattabilità sociale, depressione, ansia, labilità emozionale e pattern comportamentali.

L'eventualità che la DBS possa modificare l'assetto cognitivo del paziente può essere spiegata dal fatto che la stimolazione è effettuata a carico del nucleo sottotalamico che insieme ai restanti nuclei dei gangli della base, è implicato non soltanto nelle funzioni motorie ma anche nelle abilità cognitive.

Metodi

Sono stati selezionati 15 pazienti con malattia di Parkinson e valutati su diversi aspetti cognitivi e di personalità prima e dopo la stimolazione chirurgica, attraverso un'ampia batteria di test neuropsicologici: Mini Mental State Examination, Mental Deterioration Battery, Wisconsin Card Sorting Test, Minnesota Multiphasic Personality Inventory.

Risultati

Dopo la stabilizzazione dei parametri di stimolazione della DBS abbiamo osservato un generale significativo miglioramento delle funzioni esecutive in alcuni pazienti osservati.

In alcuni pazienti abbiamo, inoltre, osservato la comparsa di sintomi isteriformi, ed un'alterazione della condotta sessuale, caratterizzata da una maggiore eccitabilità.

Conclusioni

I risultati ottenuti confermano un ruolo specifico del nucleo sottotalamico e di tutto il sistema dei gangli della base nelle funzioni di tipo cognitivo.

Le modificazioni della personalità potrebbero essere spiegate dalla correlazione tra le funzioni emozionali, il sistema limbico ed i meccanismi che controllano il movimento, questi ultimi in qualche modo modificati dal trattamento con DBS.

LA METANFETAMINA INDUCE L'ESPRESSIONE DELLA PROTEINA PRIONICA ALL'INTERNO DELLO STRIATO

¹ G.Lazzeri, ¹ P. Lenzi, ¹ M. Ferrucci, ^{1, 2} F. Biagioni, ^{2, 3} S. Ruggieri,
¹ A. Paparelli, ^{1, 2} F. Fornai

¹ Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

² IRCCS I.N.M. Neuromed, Pozzilli (IS)

³ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

Obiettivi

La proteina prionica (PrP) è fisiologicamente espressa all'interno di specifiche aree cerebrali di varie specie animali, compreso l'uomo.

L'alterazione della struttura secondaria di questa proteina è causa delle malattie da prioni, caratterizzate da neurodegenerazione spongiforme e accumulo di PrP.

In condizioni fisiologiche, forme alterate o misfolded della PrP di nuova sintesi (PrP^{Sc}) sono degradate dal sistema ubiquitina-proteasoma (UP).

La metanfetamina (MA) rappresenta un farmaco d'abuso ben noto che altera il sistema UP in quanto determina la formazione di un eccesso di substrati per questo sistema.

Nel presente lavoro, abbiamo investigato se il trattamento con MA può indurre l'accumulo di PrP nel sistema nervoso centrale (SNC) di topi wild-type.

Metodi

A tale scopo, topi C57Bl di 8-9 settimane, sono stati trattati con una dose neurotossica di MA, equivalente a 5 mg/kg x 3, ogni 2 ore, e sacrificati 1, 3 o 7 giorni dopo il trattamento.

Campioni striatali sono stati prelevati e utilizzati per la misurazione dell'attività del proteasoma, per l'immunoblotting o per indagini morfologiche, sia per mezzo della microscopia ottica che elettronica a trasmissione.

Risultati

L'immunocitochimica per la PrP ha dimostrato che la MA induce un aumento nell'espressione striatale di PrP che appare più intenso 3 giorni dopo il trattamento, in accordo con l'analisi di immunoblot sul contenuto striatale di PrP.

In cellule striatali GABAergiche abbiamo osservato che la PrP colocalizza con gli aggregati di ubiquitina.

Inoltre, per mezzo dell'analisi ultrastrutturale, abbiamo trovato che la PrP è localizzata prevalentemente all'interno del nucleo di cellule GABAergiche trattate con dopamina (DA).

Questi risultati correlano con una riduzione significativa dell'attività del sistema UP.

Insieme, questi dati dimostrano che in assenza di mutazioni del gene per la proteina o di infezioni da prioni, depositi di PrP all'interno del SNC possono avvenire in seguito all'esposizione a MA.

Ulteriori studi sono in corso per chiarire se la MA, aumentando la PrP^C e inibendo il suo metabolismo fisiologico, possa produrre un aumento transitorio della forma alterata PrP^{Sc}.

VALUTAZIONE NEUROFISIOLOGICA DELLE VIE NOCICETTIVE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

D. Le Pera, L. De Armas, E. Palma, S. Giaquinto, P. Barbanti, F. Stocchi

Dipartimento di Riabilitazione Neurologica, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma, Italia

Introduzione

Tra i sintomi "non motori" della Malattia di Parkinson (MP), il dolore riveste un ruolo importante per frequenza e disabilità correlata, ma rappresenta un aspetto poco studiato ed a patogenesi ancora non chiarita.

La prevalenza del sintomo dolore in tali pazienti varia dal 40% al 75% e nel 10-30% dei casi è di difficile interpretazione in quanto non può essere correlato a nessuna patologia evidente ("dolore primario parkinsoniano").

Studi di psicofisica hanno documentato una riduzione della soglia allo stimolo doloroso calorico, ma uno studio neurofisiologico delle vie nocicettive non è stato mai eseguito.

Scopo dello studio

Valutare la funzionalità del sistema nocicettivo in pazienti affetti da MP con sindrome dolorosa cronica, tramite la metodica dei Potenziali Evocati Laser CO₂ (PEL), che consente di studiare in maniera selettiva le fibre della sensibilità dolorifica.

Dal momento che in alcune sindromi dolorose croniche, come l'emicrania e la sindrome X cardiaca, è stato dimostrato un deficit di abitudine, fenomeno per il quale la risposta evocata da uno stimolo doloroso si riduce fisiologicamente di ampiezza in seguito alla ripetizione dello stimolo stesso, abbiamo utilizzato un protocollo che ci consentisse di valutare se anche nei pazienti affetti da "dolore primario parkinsoniano" si evidenziasse tale fenomeno.

Materiali e Metodi

Sono stati studiati 10 pazienti affetti da MP con dolore cronico e 10 pazienti affetti da MP senza dolore. I PEL sono stati registrati tramite 4 elettrodi posti sullo scalpo dopo stimolazione della regione dolorosa e di una regione simmetrica non-dolorosa.

Tre serie successive, ciascuna di 30 stimoli laser, sono state somministrate in entrambi i siti a circa 5 minuti l'una dall'altra.

L'intensità del dolore spontaneo e di quello provocato dallo stimolo laser è stata misurata tramite una scala visiva analogica (VAS) (0-100 mm).

Risultati preliminari

Nei pazienti con MP senza dolore l'ampiezza dei PEL si riduceva in media di circa il 10% nella seconda registrazione e di circa il 45% nella terza registrazione, rispetto all'ampiezza misurata nella prima serie.

Nei pazienti con MP e dolore cronico tale fenomeno di abitudine, seppur presente, si mostrava meno evidente, in quanto l'ampiezza dei PEL, rispetto a quella misurata durante la prima serie, si riduceva di circa il 15% durante la seconda serie e di massimo il 20% durante la terza registrazione.

Conclusioni

I risultati del nostro studio, seppur ancora in fase preliminare, sembrano suggerire la presenza di un deficit di abitudine allo stimolo nocicettivo e quindi una condizione di alterata eccitabilità della corteccia cerebrale nei pazienti affetti da MP che lamentano dolore cronico.

L'eventuale conferma di tali dati al termine dello studio potrebbe avere risvolti importanti sia sulla comprensione dei meccanismi eziopatogenetici che sul corretto trattamento farmacologico del sintomo dolore.

APOMORFINA IN INFUSIONE CONTINUA O STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA: QUALE IMPATTO SULLE FUNZIONI COGNITIVO-COMPORTAMENTALI?

B. Maistrello, E. Fincati, N. Rizzuto, M. Pampanin

Clinica Neurologica – Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Università di Verona

La stimolazione cerebrale profonda dei nuclei subtalami (STN-DBS) e l'infusione continua di apomorfina sottocute (APO) sono terapie utilizzate nel trattamento della malattia di Parkinson complicata.

I dati in letteratura indicherebbero una maggiore efficacia della DBS sulle complicanze motorie proprie di questa fase della malattia (fluttuazioni motorie e non motorie, movimenti involontari) rispetto all'apomorfina, a fronte però di una più elevata incidenza di complicanze sul piano cognitivo-comportamentale.

Oggetto del nostro studio è il confronto degli aspetti neuropsichiatrici in pazienti affetti da malattia di Parkinson complicata, trattati con stimolazione dei nuclei subtalami o infusione continua di apomorfina.

I partecipanti allo studio, 4 con STN-DBS e 6 con APO, sono stati valutati dallo stesso esaminatore mediante una batteria neuropsicologica che comprendeva i seguenti test cognitivi: MMSE, Raven CPM, RAVLT, Test di Weigl, Test di Stroop, Digit Span, Fluenza Semantica e Fonologica, Prassia Costruttiva.

Gli aspetti affettivi e comportamentali sono stati esplorati con le scale NPI (Neuropsychiatric Inventory) e BDI (Beck Depression Inventory).

I soggetti sottoposti a DBS sono stati valutati in fase preoperatoria e successivamente a tre e sei mesi dall'intervento; quelli trattati con apomorfina, in condizioni di pompa accesa o spenta, in due sedute separate a distanza di tempo.

Nel gruppo trattato con DBS, abbiamo riscontrato una lieve tendenza al peggioramento delle prestazioni nelle prove esecutive, in accordo con quanto già descritto in letteratura.

Non abbiamo invece evidenziato delle differenze statisticamente significative sul piano cognitivo-comportamentale tra i due gruppi in esame (DBS vs APO).

I dati indicherebbero pertanto che il trattamento con DBS, di sicura efficacia sul piano motorio, è da considerarsi sicuro anche da un punto di vista cognitivo-comportamentale.

Inoltre, il gruppo trattato con apomorfina ha mostrato un lieve peggioramento nei compiti esecutivi in condizione di infusione continua di APO, dato già segnalato da altri autori.

MALATTIA DI PARKINSON E MEMANTINA

^{1, 2} F. Mancini, ² C. Pacchetti, ¹ L. Manfredi, ² R. Zangaglia, ² M. Sciarretta, ² M. Ossola, ² M. Glorioso, ³ G. Nappi

¹ Servizio di Neurologia, Clinica San Pio X, Milano.

² UO Parkinson e Disordini del Movimento, IRCCS "C. Mondino", Pavia.

³ Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza", IRCCS "C. Mondino", Pavia

I movimenti involontari di tipo coreico sono una complicanza motoria spesso disabilitante della Malattia di Parkinson (PD) in fase avanzata.

La corretta strategia terapeutica, così come consigliato dalle linee guida, sia nazionali che internazionali, prevede di ridurre il dosaggio di levodopa ed incrementare quello del dopamino-agonista, se e quando possibile.

Quando questo approccio non fosse possibile o sufficiente, l'utilizzo di amantadina è considerato un intervento efficace.

Amantadina è un'amina tricyclica che agisce come antagonista NMDA, bloccando l'eccessiva attività glutammatergica che origina dal Nucleo Subtalamico.

La memantina è un derivato dimetile dell'Amantadina, che ha dimostrato di essere efficace nel trattamento di pazienti con Malattia di Alzheimer, agendo come antagonista non competitivo dei recettori NMDA.

Lo scopo di questo studio è quello di verificare l'efficacia e la sicurezza della Memantina nel trattamento delle complicanze motorie in pazienti con PD idiopatica.

Metodi

Sono stati trattati, in aperto, 5 pazienti consecutivi con PD idiopatica (3 uomini e 2 donne, età media $68 \pm 2,3$ anni, durata media di malattia $7 \pm 4,1$ anni, UPDRS III in ON media $41 \pm 6,8$, scala di Goetz in ON, mediana, 3, tempo giornaliero medio speso in OFF: 2 ore).

Ciascun paziente ha assunto giornalmente, per una settimana, 5 mg di Memantina e, successivamente, per un'altra settimana, 10 mg di Memantina al giorno.

Risultati

Tutti i pazienti hanno lamentato un incremento del tempo giornaliero passato in OFF (da 2 a 3 ore), 3 pazienti non hanno riferito un miglioramento dell'intensità delle discinesie in ON.

Non sono state rilevate significative variazioni dell'UPDRS III in ON.

Conclusioni

Questo studio in aperto, da considerarsi come preliminare data la limitata popolazione osservata, suggerisce che, probabilmente, la Memantina non sia un farmaco utile per il trattamento delle discinesie della Malattia di Parkinson.

Ulteriori studi, condotti su una più ampia casistica, saranno necessari per verificare il peggioramento delle prestazioni motorie rilevate in seguito all'utilizzo di questo farmaco.

Se confermato, questo dato ne controindicherebbe l'utilizzo per il trattamento del deterioramento cognitivo nella PD.

UTILIZZO DELLA SERTRALINA LOC IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON: EFFETTI SULLA DEPRESSIONE E SULLA QUALITÀ DI VITA

S. Marino, G. Di Lorenzo, G. Digangi, A. Alagna, E. Sessa, P. Di Bella, P. Bramanti

IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo", Messina

Obiettivi

Valutare l'efficacia, la tollerabilità e l'effetto del trattamento con sertralina LOC (Liquid Oral Concentrate) nei disturbi depressivi (DD) nella malattia di Parkinson (MP).

Background

La depressione è il più comune disturbo psichiatrico nella MP.

Il trattamento della depressione in questi pazienti può avere un impatto diretto e drammatico sulla disabilità funzionale e sulla qualità di vita.

La sertralina è un SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) e può essere particolarmente utile come antidepressivo nella MP a causa del suo profilo farmacologico.

E' facile comprendere che la valutazione terapeutica non dovrebbe essere limitata alla determinazione dell'efficacia, ma dovrebbe anche includere altri aspetti come effetti sulla qualità della vita o formulazioni, specialmente in presenza di nuove formulazioni come la sertralina LOC non ancora ampiamente studiata nella reale pratica clinica.

Materiali e Metodi

Abbiamo studiato 54 pazienti con MP idiopatica (20 femmine e 34 maschi, età media = 63.7 ± 9.5 anni; stadio Hohen & Yahr, media = 1.8 ± 0.5 ; Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) sub-score motorio, media = 22.1 ± 7.9).

I pazienti avevano un disturbo depressivo con uno score basale alla Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) > 16 e al Minimental State (MMSE) > 24.

I pazienti hanno ricevuto sertralina LOC 50-200 mg/die durante 6 mesi.

Abbiamo usato l'UPDRS, la HDRS, il MMSE, il Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) e la Clinical Global Impression (CGI) per valutare l'efficacia, la tollerabilità e l'effetto del trattamento con sertralina LOC.

Risultati

La sertralina LOC è stata generalmente ben tollerata, specialmente in quei pazienti con problemi deglutitori. Dopo il trattamento di 6 mesi, la HDRS ha mostrato un significativo decremento ($r = 0.65$, $p < 0.001$).

Abbiamo trovato un significativo miglioramento nella "PDQ-39 mobility" ($p < 0.001$), "ADL" ($p < 0.001$), "emotional" ($p < 0.001$), e "stigma" ($p < 0.001$). Gli scores della CGI scores sono migliorati ($r = 0.49$, $p = 0.1$) e gli scores di MMSE e UPDRS motorio non sono cambiati.

Discussione/Conclusioni

Questi risultati suggeriscono che la sertralina LOC può essere un trattamento utile per i DD nella MP, specialmente in quei pazienti con problemi deglutitori e determina un significativo beneficio sulla qualità di vita, senza peggiorare i sintomi parkinsoniani, così da enfatizzarne la possibilità di utilizzo.

GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO E SHOPPING COMPULSIVO NELLA MALATTIA DI PARKINSON: CASI CLINICI

A. Mauro, M. Cianfrani, V. Bisogno, V. Di Marino

Centro Parkinson e Disturbi del Movimento, A.O.R.N. S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Sa lerno

Il gambling e lo shopping patologico sono manifestazioni cliniche della sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS – Dopaminergic Disregulation Syndrome).

L'aumentato interesse verso tali manifestazioni ha attivato l'attenzione dei clinici al problema ed in tempi recenti sono aumentate le segnalazioni di casi clinici.

I criteri diagnostici per la DDS sono:

- a) risposta alla levodopa;
- b) uso di dosi superiori a quelle necessarie;
- c) disfunzione sociale o occupazionale;
- d) presenza di disturbo ciclico dell'umore;
- e) comparsa di sindrome di astinenza ai tentativi di sospensione;
- f) durata da almeno sei mesi.

I fattori di rischio per la DDS sono il sesso, l'età di esordio della malattia, la durata della malattia, la tendenza all'automedicazione, l'utilizzo di dopaminagonisti soprattutto se a breve emivita e a somministrazione intermittente (apomorfina in penjet).

Le manifestazioni cliniche, oltre al gambling e allo shopping patologico, sono: punding, ipesessualità, acatisia, turbe dell'appetito, scorte di farmaco, compromissione sociale.

Vengono descritti due casi clinici che presentano molte delle caratteristiche suddette

Caso 1

Maschio di 48 anni con 4 anni di malattia, in trattamento con pramipexolo 3,15 mg/die.

Ad un controllo programmato, accompagnato dalla moglie, viene comunicato un comportamento di gambling patologico (slot machines) e conseguenti problemi economici in quanto il paziente ricorre ad amici, parenti e conoscenti per ottenere prestiti che non restituisce.

La sospensione del farmaco con passaggio a L-Dopa + carbidopa e la realizzazione di misure di supporto psicologico consente la rapida risoluzione del problema comportamentale.

Tuttavia la riduzione delle performances motorie richiede il ripristino graduale del trattamento dopaminergico con utilizzo di ropinirolo e buon compenso motorio e comportamentale, in assenza di gambling, al dosaggio di 9 mg/die.

A sei mesi di distanza il risultato è soddisfacente ed il paziente ha ripreso la precedente vita socio-familiare.

Caso 2

Femmina di 58 anni con 15 anni di malattia in trattamento con l-dopa+carbidopa, ropinirolo, cabergolina, venflaxina e con manifestazioni cliniche di LTDS.

I familiari segnalano uno shopping patologico consistente in incursioni anche pluriquotidiane in un vicino supermercato ed acquisto di quantità di cibo ed oggetti casalinghi nettamente superiore alle necessità e motivate dal fatto che la casa sarebbe vuota.

Tutti i tentativi di modifica della terapia falliscono per la cattiva compliance della paziente alle prescrizioni e per l'impossibilità ad affidare ad un familiare o ad una badante la supervisione della stessa.

La paziente è candidata ad intervento di DBS che potrebbe, come segnalato in letteratura, giovare della procedura anche sugli aspetti comportamentali.

Conclusioni

Le problematiche emergenti dalla DDS richiedono un'attenzione selettiva sulle sue manifestazioni con necessità di investigazione anamnestica sui comportamenti descritti.

Indispensabile l'introduzione di una valutazione neuropsicologica specifica, da condurre fin dalle fasi iniziali della malattia al fine di riconoscere precocemente i soggetti a rischio e di ottimizzare il regime terapeutico.

Migliori risultati si ottengono con misure di supporto psicologico mirate.

LA RIABILITAZIONE MOTORIA INTEGRATA ALLE ARTI RECITATIVE TEATRALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

^{1, 2} N. Modugno, ¹ B. Gandolfi, ¹ P. P. Quarato, ² R. Ciccone, ² M.G. Fiorilli, ¹ A. Brunetti, ¹ S. Ruggieri, ¹ M. Manfredi, ² Compagnia Teatrale Klesidra

¹ IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS), Università di Roma "La Sapienza"

² Associazione Culturale Klesidra, Roma (www.klesidra.org)

Obiettivo

Determinare se la riabilitazione motoria integrata alle arti recitative teatrali migliora le funzioni motorie e gli aspetti non motori nella malattia di Parkinson (MdP).

Razionale

Studi recenti suggeriscono che la terapia riabilitativa motoria ed occupazionale e l'esercizio fisico aerobico possono migliorare le funzioni motorie nella MdP.

La recitazione teatrale è stata utilizzata nell'ultimo decennio come una strategia terapeutica nelle malattie neuropsichiatriche dell'infanzia e dell'adulto.

L'attuabilità dell'arte terapia nella malattia di Parkinson non è mai stata valutata fino ad ora.

Metodi

In questo studio pilota abbiamo sottoposto un campione di quindici pazienti affetti da malattia di Parkinson a sedute ripetute e continuative di riabilitazione motoria integrata alla recitazione teatrale con l'obiettivo di progettare, scrivere e rappresentare un testo teatrale.

Sono stati selezionati quindici pazienti con MdP, stadio Hoehn /Yahr da II a IV.

Tutti i soggetti sono stati informati sulle finalità del progetto in un'intervista orale con medici, fisioterapisti e regista della compagnia teatrale.

I pazienti eleggibili sono stati sottoposti ad una valutazione basale delle funzioni "motorie" (UPDRS, Schwab and England) e "non motorie" (qualità della vita, "Mini Mental State", valutazione dello stato neuropsicologico e neuropsichiatrico).

Le valutazioni cliniche sono state ripetute dopo 12 e 24 mesi di attività.

Le terapie mediche dopaminergiche sono rimaste invariate per lunghi periodi, ma in tutti i pazienti è stato necessario ottimizzare le terapie seguendo l'evoluzione delle condizioni cliniche.

I pazienti selezionati, da due anni seguono i laboratori per due giorni consecutivi ogni due settimane, praticando le seguenti attività: riabilitazione motoria, attività aerobica, scuola di recitazione, progettazione ed elaborazione del testo teatrale ("copione"), e "prove" per la rappresentazione di testi selezionati e del "copione".

Risultati

Tutti i pazienti hanno svolto le attività senza soluzione di continuità e hanno aderito al progetto di proseguire l'attività "pilota" nel futuro, aumentando il numero di pazienti partecipanti, creando nuovi gruppi, aprendo a nuove forme di arte (musica, disegno, pittura, scrittura, poesia) ed estendendo il campo di applicazione a diverse patologie neurologiche "degenerative e non".

In tutti i pazienti è stato osservato un miglioramento dei sintomi "motori" sia dopo 1 che 2 anni, ma è importante sottolineare che le terapie dopaminergiche sono state modificate quando necessario.

Tutti i pazienti, inoltre, hanno presentato miglioramenti delle condizioni cliniche generali, dei sintomi "non motori", della qualità della vita e del grado di autonomia nella vita quotidiana, in generale della gestione delle diverse problematiche connesse alla patologia.

Infine tutti i pazienti sono stati in grado di apprendere e memorizzare i testi selezionati e quelli creati "ex novo" e hanno presentato progressivi miglioramenti nella recitazione sia nelle "prove" che in

"scena" al momento della rappresentazione al pubblico del testo elaborato con gli artisti della compagnia.

Conclusioni

Queste osservazioni suggeriscono che la riabilitazione motoria integrata all'arte terapia costituisce un valido supporto alla terapia farmacologica nella gestione della malattia di Parkinson e delle sue complicanze, in particolar modo dei sintomi "non motori", che solitamente sono difficilmente gestibili.

L'ASSENZA DELLA TRANSGLUTAMINASI 2 INDUCE UNA DIFETTOSA FUNZIONE DEL COMPLESSO I DELLA CATENA RESPIRATORIA MITOCONDRIALE CHE MODIFICA LA VULNERABILITA' NEURONALE IN MODELLI SPERIMENTALI DI DISORDINI EXTRAPIRAMIDALI

¹ G. Molinaro, ¹ G. Battaglia, ² M. G. Farrace, ² P. G. Mastroberardino, ² I. Viti, ³ G. M. Fimia, ⁴ J. Van Beeumen, ⁴ B. Devreese, ^{5, 6} G. Melino, ¹ C. L. Busceti, ¹ F. Biagioni, ^{1, 6} S. Ruggieri, ^{1, 7} F. Nicoletti, ^{2, 3} M. Piacentini

¹ IRCCS I.N.M. Neuromed, Pozzilli

² Dip. di Biologia, Università "Tor Vergata", Roma

³ Lab. di Biologia Cellulare e Microscopia Elettronica, Istituto Nazionale Malattie Infettive "L. Spallanzani", Roma

⁴ Lab. di Biochimica e Ingegneria delle Proteine, Università di Ghent, Belgio

⁵ Fondazione S. Lucia, Roma

⁶ Medical Research Council, Unità di Tossicologia, Leicester, Regno Unito

⁷ Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università di Roma "La Sapienza"

⁸ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza", Italia

Le transglutaminasi (TG) sono una famiglia di enzimi Ca²⁺-dipendenti coinvolti nelle modificazioni post-traslazionali delle proteine.

Catalizzano legami iso-dipeptidici intra- e inter-molecolari tra il gruppo g-carbossamide di residui della glutammina e i gruppi amminici primari di parecchi composti.

L'isoenzima più diffuso della famiglia è la transglutaminasi "tissutale" o "tipo 2" (TG2), una proteina multifunzionale versatile coinvolta in una varietà di funzioni biochimiche.

E' stato dimostrato che la TG2 gioca un ruolo patogenetico nella malattia di Parkinson e di Huntington.

Per esaminare se la TG2 gioca un ruolo nella degenerazione nigro-striatale in modelli animali sperimentali di parkinsonismo, abbiamo usato topi knockout per la TG2 trattati con le tossine nigro-striatali 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina, Metanfetamina e Acido 3-Nitropropionico.

Abbiamo dimostrato che l'assenza dell'enzima TG2 in topi "knockout" causa una ridotta attività del complesso I della catena respiratoria mitocondriale associate ad un'aumentata attività del complesso II nello striato.

I topi TG2^{-/-} sono stati protetti contro il danno striatale indotto dalla tossina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina, che è convertita in vivo nell'inibitore del complesso I mitocondriale, lo ione 1-metil-4-fenil-piridinio. In contrasto, i topi TG2^{-/-} sono stati più vulnerabili al danno nigro-striatale indotto dalla Metanfetamina o dall'inibitore del complesso II mitocondriale, l'acido 3-Nitropropionico.

L'analisi proteomica ha dimostrato che proteine che sono coinvolte nella catena respiratoria mitocondriale, come la proibitina e la catena b della ATP sintasi, sono substrati della TG2.

Questi dati suggeriscono che la TG2 è coinvolta nella regolazione della catena respiratoria mitocondriale, sia in condizioni fisiologiche che in condizioni patologiche, influenzando la soglia per il danno neuronale nei disordini extrapiramidali.

LA TERAPIA OCCUPAZIONALE IN PAZIENTI PARKINSONIANI FLUTTUANTI

A. Monge, F. Viselli, C. Bernardini

Ospedale S. Giovanni Battista, Ordine di Malta, Roma

Introduzione

Il trattamento della malattia di Parkinson attualmente richiede oltre alla fondamentale terapia farmacologica, un approccio riabilitativo al fine di mantenere una qualità di vita soddisfacente per il paziente.

Tra i trattamenti riabilitativi, la terapia occupazionale consiste in una serie di tecniche finalizzate a raggiungere un utilizzo funzionale di attività acquisite con particolare riguardo all' addestramento all'autonomia delle attività della vita quotidiana, nel lavoro, nel tempo libero e in comunità.

Scopo dello studio

E' verificare l'utilità della terapia occupazionale nei pazienti parkinsoniani complicati da fluttuazioni motorie.

Pazienti e Metodi

Sono stati valutati 20 pazienti affetti da malattia di Parkinson idiopatica con fluttuazioni motorie e discinesie, trattati con levodopa ed agonisti dopaminergici.

Tutti i pazienti erano in terapia farmacologica ottimale e stabilizzata da almeno 4 settimane.

I pazienti sono stati casualmente suddivisi in due gruppi: 10 pazienti sono stati trattati con un programma di terapia occupazionale oltre al ciclo di neuro-riabilitazione motoria e 10 pazienti considerati di controllo sono stati trattati solo con la riabilitazione motoria.

Tutti i pazienti sono stati valutati in basale e dopo 6 settimane con le seguenti scale: UPDRS parte II e III, Bartel, scala di autovalutazione COPM (Canadian occupational performance measure) e QoL5.

Risultati

Tutti i pazienti hanno concluso lo studio.

Non si sono evidenziate significative differenze tra i due gruppi nella valutazione dei punteggi della UPDRS parte III, mentre significativi miglioramenti si sono ottenuti nella UPDRS parte II, Bartel, COMP e QoL5 dopo 6 settimane di terapia occupazionale.

Conclusioni

Si conclude, ritenendo efficace la terapia occupazionale nel miglioramento della gestione delle attività di vita quotidiana e della qualità di vita nel paziente parkinsoniano complicato da fluttuazioni e discinesie.

L'EFFETTO DELLA VISIONE SUL MANTENIMENTO DELLA POSTURA IN CONDIZIONI DINAMICHE: LA CINEMATICA E L'ATTIVITA' EMG IN PAZIENTI PARKINSONIANI IN EQUILIBRIO SU DI UNA PEDANA OSCILLANTE

² A. Nardone, ¹ A. M. De Nunzio, ² M. Grasso, ³ M. Schieppati

¹ Centro Studi Attività Motorie (CSAM), Fondazione Salvatore Maugeri (IRCCS), Istituto Scientifico di Pavia

² Laboratorio Postura e Movimento, Divisione di Recupero e Riabilitazione Funzionale, Istituto Scientifico di Veruno, Fondazione Salvatore Maugeri (IRCCS)

³ Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiologia Umana, Università di Pavia

Introduzione

La visione (EO) stabilizza la testa nello spazio durante il mantenimento dell'equilibrio su di una piattaforma continuamente oscillante in senso antero-posteriore (A-P), mentre ad occhi chiusi (EC) la testa oscilla insieme alla pedana.

I due comportamenti sono molto 'robusti' sia in soggetti normali giovani che in pazienti anziani affetti da diverse malattie (Nardone et al. 2000; Schieppati et al. 2002; Corna et al. 2003; Nardone et al. 2006).

Ci siamo chiesti se questi due diversi comportamenti motori, funzione della visione, siano riscontrabili anche in pazienti con Malattia di Parkinson (MP) nei quali è nota una dipendenza dalla visione nel controllo posturale (Bronstein et al. 1990).

Metodi

11 soggetti anziani ed 11 pazienti MP hanno eseguito prove di mantenimento dell'equilibrio ad EO ed EC sulla piattaforma (0.2 Hz, 10 cm). Sono stati acquisiti i movimenti A-P di testa e malleolo e l'attività EMG di tibiale anteriore (TA) e soleo (Sol).

La deviazione standard (SD) del movimento del marker della testa dà un'indicazione della sua stabilizzazione nello spazio; l'ampiezza media dell'attività muscolare è un indice del pattern di attivazione dei muscoli; il ritardo testa-piattaforma rappresenta un indice della relazione temporale tra oscillazioni di testa e piattaforma.

Risultati

In entrambi i gruppi di soggetti l'ANOVA ha mostrato un aumento significativo della SD della testa e dell'attività di TA e Sol ($P < 0.02$) in EO rispetto ad EC ($P < 0.001$).

Al contrario il ritardo tra i movimenti della testa e della piattaforma erano maggiore nei pazienti MP, ma solo in condizione EO ($P < 0.01$).

Discussione

Non solo i pazienti Parkinsoniani riescono a generare i due comportamenti di bilanciamento sulla pedana mobile in funzione della presenza o meno delle informazioni visive, ma la loro capacità di mantenere l'equilibrio e di modulare l'attività dei muscoli posturali è del tutto paragonabile a quella di soggetti normali.

La differenza riscontrata nel ritardo testa-piattaforma potrebbe essere espressione della difficoltà nell'utilizzare le informazioni visive per anticipare le oscillazioni del corpo, pur mantenendo inalterata la capacità di generare una corretta strategia motoria.

L'INTEGRAZIONE DELLE INFORMAZIONI VISIVE NEL CONTROLLO DELLE STRATEGIE POSTURALI IN PAZIENTI PARKINSONIANI IN EQUILIBRIO SU DI UNA PEDANA OSCILLANTE

² **A. Nardone**, ¹ **A. M. De Nunzio**, ³ **C. Pasetti**, ^{1, 4} **M. Schieppati**

¹ Centro Studi Attività Motorie (CSAM), Fondazione Salvatore Maugeri (IRCCS), Istituto Scientifico di Pavia

² Laboratorio Postura e Movimento, Divisione di Recupero e Riabilitazione Funzionale, Istituto Scientifico di Veruno, Fondazione Salvatore Maugeri (IRCCS)

³ Divisione di Neurologia, Istituto Scientifico di Veruno, Fondazione Salvatore Maugeri (IRCCS)

⁴ Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiologia Umana, Università di Pavia

Introduzione

La visione (EO) stabilizza la testa nello spazio durante il mantenimento dell'equilibrio su di una piattaforma continuamente oscillante in senso antero-posteriore (A-P), mentre questo non avviene ad occhi chiusi (EC).

Passare da EO ad EC e viceversa, durante l'oscillazione sulla piattaforma, implica un radicale cambiamento del comportamento motorio.

Abbiamo valutato il tempo per la transizione da un comportamento motorio all'altro al cambiamento delle condizioni visive, in soggetti normali ed in pazienti con Malattia di Parkinson (MP).

Metodi

11 soggetti anziani ed 11 pazienti con MP hanno eseguito una serie di prove in cui chiudevano gli occhi (EC) dopo aver iniziato la prova ad EO in risposta ad un segnale acustico (transizione EO-EC) e viceversa (transizione EC-EO), durante il mantenimento dell'equilibrio sulla piattaforma oscillante (0.2 Hz, 10 cm).

Sono stati acquisiti i movimenti di testa e malleolo e l'EMG di tibiale anteriore (TA) e soleo (Sol).

Sono state stimate le latenze di cambiamento del movimento della testa e dell'EMG al cambiamento delle condizioni visive.

Risultati

Sia nei soggetti normali che nei pazienti MP, l'ANOVA ha mostrato una latenza significativamente maggiore nella transizione della cinematica della testa rispetto a quella dell'EMG del TA, sia a EO-EC che a EC-EO ($P < 0.05$ per tutti i confronti). Tuttavia, confrontando i gruppi, le latenze delle transizioni nel comportamento (sia testa che EMG TA) erano maggiori nei pazienti MP che nei soggetti normali. Questo ritardo era però significativo ($P < 0.01$) solo per la condizione EC-EO.

Discussione

I pazienti Parkinsoniani, come del resto i soggetti anziani, non manifestano importanti alterazioni in un compito di mantenimento dell'equilibrio in condizioni dinamiche ed entrambi i gruppi di soggetti riescono ad adottare la corretta strategia posturale in funzione della condizione visiva attuale. Tuttavia, in presenza di una non-stazionarietà delle condizioni sensoriali (EC-EO), il raggiungimento di una strategia di bilanciamento adeguata alla condizione visiva è ritardato nei pazienti MP.

La dimostrazione del ritardo nella integrazione dell'input visivo nel processo di organizzazione della nuova strategia di bilanciamento estende la conoscenza sui disturbi del comportamento motorio e dell'integrazione sensoriale nella MP.

REM "SLEEP BEHAVIOUR DISORDER" IDIOPATICO, DENERVAZIONE NIGRO-STRIATALE (DAT SCAN) E RISCHIO DI PARKINSONISMO: STUDIO LONGITUDINALE

¹ C. Pacchetti, ² M. Terzaghi, ¹ R. Zangaglia, ¹ M. Ossola, ¹ M. Glorioso, ⁴ C. Tassorelli, ² R. Manni, ³ G. Nappi

¹ UO Parkinson e Disordini del Movimento, IRCCS "C. Mondino", Pavia

² UO Medicina del Sonno, IRCCS "C. Mondino", Pavia

³ Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza", IRCCS "C. Mondino", Pavia

⁴ Neurologia Riabilitativa, IRCCS "C. Mondino", Pavia

Introduzione

Il disturbo comportamentale in sonno, in corso di parasonnie REM, definito come REM sleep behaviour disorder (RBD), è caratterizzato da manifestazioni motorie compatibili con "acting out" di sogno durante sonno REM.

L' RBD è di frequente riscontro nella Malattia di Parkinson (PD) in fase avanzata, dove è largamente associato alla presenza di allucinazioni visive e di disturbi psicotici paranoidei; un simile "cluster" sintomatologico è osservabile anche nella Demenza a Corpi di Lewy.

D'altro canto, l' RBD può precedere di anni l'esordio dei sintomi motori sia nel PD che nei parkinsonismi atipici (prevalentemente, ma non esclusivamente, sinucleopatie).

Tuttavia, non tutti i soggetti con RBD idiopatico sviluppano nel corso della storia clinica, un parkinsonismo.

La sfida attuale per il neurologo, non priva di implicazioni prognostiche e terapeutiche, oltre che di interesse fisiopatogenetico, consiste nella ricerca, in soggetti con RBD classificato come idiopatico, di marker clinici o associazioni sintomatologiche che possano essere predittivi per un'evoluzione in un parkinsonismo, in ordine al nuovo concetto di "Parkinson's Associated Risk Syndrome" (PARS).

13 soggetti (età media 67.3 ± 7.7 anni; età media all'esordio 57.5 ± 10.6 anni; durata media malattia 9.11 ± 1.6 anni), affetti da RBD idiopatico, diagnosticato in accordo con i criteri ISCD 2nd, sono stati sottoposti a SPECT cerebrale con Iodio 123-*ioflupane* per valutare la funzione presinaptica dopaminergica (lettura in cieco rispetto alla valutazione UPDRS).

Il punteggio medio basale UPDRS parte III era pari a 6.2 ± 3.2 (valutazione in cieco rispetto al risultato DAT SCAN); in nessun caso il giudizio clinico finale era compatibile con una diagnosi di PD secondo gli attuali criteri classificatori.

In 11/13 (84%) casi all'analisi qualitativa veniva rilevato deficit presinaptico striatale, in 9/11 bilaterale (82%) e in 2/11 lateralizzato (18%).

Non si rilevano differenze cliniche macroscopiche motorio-comportamentali nell'espressione del RBD in soggetti con e senza compromissione dopaminergica.

Ad un follow up di 17.2 ± 9.9 mesi, range 7-39 mesi, il punteggio UPDRS III non presentava modificazioni di rilievo.

Il follow up a lungo termine, in progress, associato ad una valutazione SPECT quantitativa, potrà dare indicazione sull'importanza di tale deficit come marker nel preannunciare un'eventuale patologia neuro-degenerativa con correlato motorio.

Si ringrazia per la fattiva collaborazione la Dott.ssa Bianca Greco della Medicina Nucleare, IRCCS "S. Maugeri", Pavia

L'UTILIZZO DELLA MEMANTINA IN ASSOCIAZIONE AGLI ANTICOLINESTERASICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI ALZHEIMER DI GRADO MODERATO

C. Paci, R. Gobato, T. Carboni, S. Sanguigni, L. Curatola

Unità Operativa di Neurologia, Ospedale Civile San Benedetto del Tonto (AP)

E' ormai ufficialmente riconosciuto il ruolo che occupano i farmaci anticolinesterasici (donepezil, rivastigmina e galantamina) nel trattamento della malattia di Alzheimer di grado lieve e moderato. A seguito dell'entrata in commercio della memantina, antagonista dei recettori N-metil-D-aspartato, che agisce sulle vie glutamatergiche, si è aggiunta una possibilità in più nel trattamento della malattia.

L'indicazione della molecola è sulla malattia in fase avanzata, tuttavia esistono dati in letteratura che riconoscono la efficacia della memantina anche sulle forme di malattia di Alzheimer di grado lieve e moderato.

La letteratura scientifica inoltre riporta dati degli anticolinesterasici associati alla memantina nella malattia di Alzheimer in grado di ritardare ulteriormente la progressione ed il peggioramento della patologia stessa.

Scopo del nostro studio è stato quello di verificare l'efficacia della memantina in associazione agli anticolinesterasici in pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado moderato.

Sono stati selezionati 20 pazienti (10 maschi e 10 femmine) affetti da malattia di Alzheimer di grado moderato e che presentavano le seguenti caratteristiche:

- 1) età media 75 ± 5 anni
- 2) erano in terapia da 18 ± 6 mesi con anticolinesterasici, donepezil o rivastigmina o galantamina
- 3) presentavano un peggioramento di almeno 2 punti al MMSE rispetto alla valutazione precedente avvenuta 6 mesi prima.

E' stata aggiunta memantina iniziando con dosaggio 5 mg/die fino ad arrivare, nell'arco di 4 settimane, a dosaggio di 10 mg x 2/die.

Dopo 6 mesi di terapia con memantina i pazienti sono stati rivalutati per analizzare l'efficacia clinica utilizzando il MMSE.

Alla baseline il punteggio medio MMSE era di $16 \pm 1,5$.

Al controllo dopo 6 mesi di terapia associata (memantina e anticolinesterasici) il punteggio MMSE risultava $17 \pm 1,5$.

I risultati ottenuti dopo 6 mesi hanno evidenziato una significativa stabilizzazione del punteggio MMSE ($p > 0,5$).

Un paziente ha dovuto sospendere la memantina per comparsa di stato di agitazione psicomotoria ed aggressività verbale.

Il nostri dati, sebbene condotti su un numero ristretto di pazienti, confermano l'efficacia della memantina in associazione agli anticolinesterasici.

In particolare l'efficacia si riflette su pazienti di grado moderato che, nonostante l'utilizzo degli anticolinesterasici, iniziano a peggiorare progressivamente.

L'associazione della memantina è stata efficace nell'impedire l'ulteriore progressione stabilizzando il quadro cognitivo.

IMPROVVISE MODIFICAZIONI SINTOMATOLOGICHE IN TRE PAZIENTI AFFETTI DA SINDROMI EXTRAPIRAMIDALI TRATTATI TEMPORANEAMENTE CON TERAPIA ANTIBIOTICA

K. S. Paulus, V. Agnetti, P. Galistu, G. A. Cocco, G. P. Sechi

Istituto di Clinica Neurologica, Università di Sassari

Descriviamo tre casi di pazienti affetti da sindromi extrapiramidali che a causa di una infezione delle vie respiratorie o urinarie sono stati trattati con terapia antibiotica (levofloxacina) e che improvvisamente hanno mostrato una netta alterazione del quadro clinico.

Un uomo di 82 anni, affetto da Malattia di Parkinson (MP) idiopatica da otto anni, assume da alcuni anni terapia dopaminergica (levodopa 800 mg/die) e dopaminoagonisti (ropinirolo 15 mg/die, cabergolina 4 mg/die) con soddisfacente controllo della sintomatologia extrapiramidale. Per una infezione alle vie respiratorie viene trattato con levofloxacina.

Dopo tre giorni compaiono agitazione psicomotoria, frequenti allucinazioni, e disorientamento temporale.

Con la sospensione del chinolone e riduzione della terapia antiparkinsoniana si riesce a ripristinare il quadro clinico precedente.

Un uomo di 78 anni, affetto da MP da sei anni, assume da tre anni terapia dopaminergica con dosaggio giornaliero massimo di 800 mg/die e buon controllo extrapiramidale.

Per una infezione delle vie urinarie viene trattato con levofloxacina.

Dopo quattro giorni il paziente sviluppa disturbi psichiatrici con alterazione del comportamento e della personalità, delirio ed agitazione psicomotoria, che regrediscono solo dopo la sospensione della terapia dopaminergica con l'accentuarsi del parkinsonismo.

Una donna di 72 anni, durante gli accertamenti per uno stato acinetico/catatonico, viene curata con levofloxacina per una infezione delle vie urinarie.

Dopo pochi giorni si assiste al miglioramento della sintomatologia motoria: la paziente riesce a stare in piede ed a deambulare.

Il probabile rapporto causa-effetto tra terapia antibiotica e sintomatologia neurologica osservato nei tre casi potrebbe essere ricondotto ad una azione GABAergica, oppure ad una interferenza diretta od indiretta nel sistema dopaminergico striatale.

GESTIONE DELLA MALATTIA DI PARKINSON AVANZATA. I: REVIEW DELLA LETTERATURA

K. S. Paulus, G. P. Sechi, P. Galistu, G. A. Cocco, V. Agnetti

Istituto di Clinica Neurologica, Università di Sassari

Finita la "honeymoon", cioè il periodo di buon controllo terapeutico, si presentano problemi nella gestione farmacologica e psicologica che sono dovuti sia all'avanzare del processo degenerativo neuronale, sia agli effetti della stessa terapia dopaminergica.

Tali problemi sono caratterizzati dalla comparsa di complicazioni motorie e non, che si presentano nel 75% dei pazienti dopo sei anni di terapia con levodopa.

Le complicazioni motorie vengono principalmente suddivise in fluttuazioni motorie ("wearing off", "fluttuazioni on-off") e discinesie ("discinesie da picco dose", "discinesie difasiche", "distonie").

Queste manifestazioni motorie sono spesso accompagnate da dolori e disestesie, ma le complicazioni non motorie includono anche acatisia, ansia, depressione, disturbi del sonno e del comportamento.

Una delle prime complicazioni è il "wearing off", cioè l'accorciarsi dell'effetto della dose dopaminergica, con il ritorno della sintomatologia parkinsoniana prima dell'assunzione della dose successiva.

Questo fenomeno si spiega con la progressiva perdita di neuroni dopaminergici e della conseguente incapacità compensatoria dei terminali dopaminergici striatali.

La sostituzione della levodopa standard con quella a rilascio controllato, associazione di inibitori delle COMT o MAO-B, oppure l'utilizzo di dopaminoagonisti, sono strategie che possono ridurre il "wearing off".

La comparsa di discinesie (corea, ballismo, distonie) è da mettere in relazione non solo alla degenerazione neuronale, ma anche alla discontinua, e quindi non fisiologica, stimolazione recettoriale striatale della terapia dopaminergica orale.

La stimolazione striatale pulsatile comporta una alterazione a livello genico con conseguente fosforilazione del recettore glutamatergico NMDA e quindi l'alterazione dei recettori dopaminergici e adenosinici, in particolare quello A2d.

Di conseguenza si osserva un'alterata trasduzione del segnale ad opera dei neuroni striatali D2 che porta successivamente ad un eccesso di movimento.

L'obiettivo delle opzioni terapeutiche deve essere quello di avvicinarsi alla fisiologica stimolazione continua con l'impiego di dopaminoagonisti e l'associazione di entacapone e selegilina.

L'antagonista glutamatergico amantadina appare ugualmente utile nel ridurre le discinesie.

Infine, l'apomorfina ad infusione continua, oppure strategie chirurgiche, quali la stimolazione cerebrale profonda possono rappresentare delle alternative valide.

Ogni decisione terapeutica deve comunque essere mirata al mantenimento di un adeguato livello di qualità della vita, relativo all'età ed al contesto socio-familiare del paziente.

GESTIONE DELLA MALATTIA DI PARKINSON AVANZATA. II: STUDIO RETROSPETTIVO DELLE COMORBIDITA'

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

Istituto di Clinica Neurologica, Università di Sassari

Lo stadio avanzato della Malattia di Parkinson (MP) è caratterizzato dalla comparsa di complicazioni motorie e non-motorie che in parte sono dovute alla progressione della malattia, ma anche alla terapia dopaminergica orale.

La gestione del paziente parkinsoniano, però, viene resa difficile anche per la presenza di comorbidità che possono essere ascritte alla complessa patologia neurologica, ma spesso rappresentano delle entità cliniche differenti.

Tra i pazienti con lunga storia di MP si riscontrano frequentemente ansia, depressione, disturbi del sonno, e complicazioni psichiatriche.

L'obiettivo del nostro studio retrospettivo è quello di stabilire la frequenza di altre patologie croniche che complicano la gestione neurofarmacologica e che contribuiscono a compromettere la qualità della vita di questi pazienti.

Su 605 pazienti consecutivi affluenti al nostro Centro dei Disordini del Movimento negli ultimi quattro anni, 281 (146 donne, 135 uomini) sono in terapia dopaminergica per diagnosi di probabile o possibile MP idiopatica, parkinsonismi secondari, o parkinsonismi atipici.

Oltre alla patologia neurologica, questi pazienti sono affetti da: ipertensione arteriosa (132; 46,9%), patologia respiratoria (56; 19,7%), cardiopatia ischemica e/o aritmica (46; 16,3%), patologia gastrointestinale (40; 13,9%), diabete mellito (41; 14,5%), tireopatia (30; 10,8%), patologia ortopedica e reumatica (28; 9,9%), genito-urinaria (27; 9,6%), dislipidemie (22; 7,8%), patologia ematologica (16; 5,8%), altra neurologica e/o psichiatrica (11; 4,0%); nessuna comorbidità (15; 5,5%).

Alcune di queste patologie sono considerate fattori di rischio per i parkinsonismi secondari, quali la cardiopatia ischemica, ipertensiva, o aritmica, il diabete mellito, e le dislipidemie.

Alcuni farmaci utilizzati per queste malattie possiedono un effetto anti-ipertensivo (calcio-antagonisti, sartani, betabloccanti, alfabloccanti, diuretici) e tale effetto viene potenziato dall'associazione a sostanze dopaminergiche, ed in particolare i dopaminoagonisti.

Altre patologie aggravano il quadro neurologico caratterizzato da disturbi della deambulazione (patologia ortopedica, reumatica), disturbi nella motilità esofagogastrointestinale (patologia gastroenterologica), o gli aspetti psicologico-cognitivi (patologia psichiatrica).

Le comorbidità nella MP rendono particolarmente difficile il controllo neurofarmacologico, e per questo motivo è auspicabile un'equipe multidisciplinare per garantire una ottimale gestione del paziente MP.

RELAZIONE TRA DEFICIT DI MEMORIA PROSPETTICA E TERAPIA CON LEVODOPA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

¹ A. Peppe, ¹ A. Costa, ^{1,2} G. A. Carlesimo, ³ L. Brusa, ¹ I. Gatto, ^{1,2} C. Caltagirone

¹ IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma

² Clinica Neurologica, Università di Roma "Tor Vergata"

³ U.O.C. Ospedale S. Eugenio, Roma

Introduzione

Con il termine memoria prospettica (MP) si intende la capacità di ricordare di compiere azioni precedentemente programmate in un determinato momento nel tempo (time-based), ovvero, quando si verifica un evento specifico (event-based).

Le funzioni esecutive, i processi attentivi e di working memory, l'abilità di stimare il passare del tempo e la memoria episodica, oltre alle componenti motivazionali costituiscono i principali fattori cognitivi associati alla MP.

Nella malattia di Parkinson (PD) alterazioni nell'ambito delle funzioni esecutive e mnesiche occorrono precocemente e recenti evidenze in letteratura suggeriscono che la MP possa essere compromessa in questi pazienti.

Nella prospettiva neurobiologica, il riscontro dei deficit descritti è stato sostanzialmente interpretato nel contesto della disregolazione dei loop cortico-striatali che si verifica nella PD in seguito alla deplezione dopaminergica, caratteristica primaria della malattia.

A sostegno di questa ipotesi sono i risultati di alcuni lavori in cui la variazione della performance cognitiva è stata esaminata in risposta alla sospensione/assunzione di levodopa e di dopamino agonisti.

Nonostante le evidenze riportate, allo stato attuale la relazione tra dopamina e MP non è stata direttamente indagata.

Scopo del presente lavoro era, dunque, quello di esaminare l'effetto della stimolazione dopaminergica sulla prestazione dei pazienti con PD in un compito di memoria prospettica time-based.

Materiale e Metodi

Hanno partecipato allo studio 20 pazienti con PD senza demenza e 15 soggetti di controllo sani (NC) paragonabili per età e livello di istruzione.

Nella procedura sperimentale per la valutazione della MP al soggetto era richiesto di eseguire dopo 10 min. tre azioni semplici tra loro non correlate per tre trial consecutivi.

Per la valutazione della prestazione sono stati registrati il punteggio relativo alla rievocazione dell'intenzione di compiere le azioni (componente prospettica) ed il punteggio per la corretta esecuzione delle azioni stesse (componente retrospettiva).

I pazienti sono stati esaminati in due condizioni sperimentali tra loro randomizzate: i) dopo somministrazione di levodopa (condizione "on"); ii) dopo sospensione della terapia secondo CAPIT (condizione "off").

Risultati

Pazienti con PD in condizione "off" vs. NC.

I pazienti hanno ottenuto punteggi significativamente inferiori rispetto al gruppo NC nella componente prospettica ($p=0.005$) ma non nella componente retrospettiva ($p>0.10$) del compito.

Effetto del trattamento.

La somministrazione di L-dopa ha prodotto un miglioramento significativo della prestazione dei pazienti nella componente prospettica ($p=0.011$), mentre non ha determinato cambiamenti significativi nella componente retrospettiva ($p>0.10$) del

Conclusioni

I risultati del presente studio documentano la presenza di un deficit di memoria prospettica nel gruppo di pazienti con PD esaminato che riguarda selettivamente la capacità di attivazione spontanea al fine di eseguire un compito pianificato.

Inoltre, gli stessi dati indicano il ruolo svolto dalla modulazione dopaminergica nei processi di MP in questi pazienti, probabilmente attraverso il riequilibrio dei livelli di dopamina nei circuiti fronto-striatali.

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA NEL COMPLESSO CENTRO-MEDIANO/N. PARAFASCICOLATO PUO' ESSERE CONSIDERATO TARGET DI ELEZIONE PER IL SINTOMO TREMORE NEI SOGGETTI CON MALATTIA DI PARKINSON?

¹ A. Peppe, ¹ C. Chiavalon, ¹ A. Gasbarra, ² P. Mazzone, ³ M. Pierantozzi, ³ A. Stefani,
³ P. Stanzione, ³ D. Tropepi, ³ C. Caltagirone

¹ IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma

² Neurochirurgia, Ospedale CTO, Roma

³ Clinica Neurologica, Università Tor Vergata, Roma

Deep brain stimulation (DBS) è attualmente la terapia più innovativa per la malattia di Parkinson in stadio avanzato.

Sebbene il nucleo subtalamico (STN) sia attualmente il nucleo target per la gestione dei sintomi di questi pazienti, nuovi target intracerebrali combinati al STN, vengono studiati per ridurre quei sintomi non responsivi alla stimolazione del STN.

In particolare il complesso Centro Mediano/ nucleo Parafascicolare è stato segnalato per quanto riguarda i sintomi non motori associati al Parkinson.

La stimolazione del STN è noto ridurre il sintomo tremorigeno: un case report apparso su Movement Disorders del 2005 ha messo in evidenza come tre pazienti Parkinsoniani impiantati e stimolati con DBS del STN, dopo sei mesi dall'impianto, presentassero tremore parkinsoniano.

Il nostro studio è stato eseguito su due soggetti parkinsoniani di 60 e 54 anni che presentavano una sindrome extrapiramidale mista R/A, lieve disturbo nella deambulazione, tremore a riposo all'arto superiore sin. (Dur Mal: 14 e 7 anni, Dur Ter: 12 e 7 anni).

Dopo due mesi dall'intervento di posizionamento bilaterale degli elettrodi intracerebrali in STN e CM/PF Complex, le pazienti sono state valutate clinicamente con l'UPDRS parte III modificata, ed è stata effettuata una registrazione elettromiografica nelle seguenti condizioni sperimentali:

- OFF terapia/ON stimoli;
- OFF terapia/ON STN/ OFF CM/PF Complex;
- OFF terapia/ OFF STN/ ON CM/PF Complex;
- OFF terapia/OFF stimoli.

La registrazione elettromiografica di superficie (EMGs) è stata eseguita utilizzando un sistema telematico di acquisizione dati BTS TELEMAG composto da una unità portatile per l'acquisizione dei dati, e una unità ricevente telematica e una unità di elaborazione dati collegata ad un computer (BTS Milano).

E' stata studiata l'attività dei muscoli flessore ulnare ed estensore radiale del carpo in condizione di riposo con l'avambraccio poggiato su di una tavola stabile, e con il polso libero di muoversi.

Il segnale EMGs è stato quindi rettificato ed integrato e sono state considerate le seguenti variabili:

- l'ampiezza massima e media dell'attività muscolare,
- la frequenza di attività di contrazione,
- Root Mean Square dell'ampiezza di contrazione,
- lo Spettro di Potenza e l'Entropia Approssimata.

In OFF STIM / OFF TER entrambe le pazienti mostrano una attività muscolare di contrazione agonista/antagonista ritmica a circa 4 Hz con un'entropia approssimata <0,01 ed un picco allo spettro di potenza a 4 Hz.

In entrambe le pazienti, l'accensione del solo STN non modifica significativamente l'attività tremorigena, mentre l'accensione del solo CM/PF Complex provocava una scomparsa dell'attività tremorigena caratterizzata da un decremento dell'entropia approssimata e l'assenza di picco nello spettro di potenza.

In ON STIM/ OFF TER entrambe le pazienti presentano assenza di attività tremorigena.

Da un punto di vista clinico l'accensione del STN eccetto che per il sintomo tremore, riduceva in maniera significativa la sintomatologia extrapiramidale in entrambe le pazienti.

In conclusione la stimolazione del CM/ PF Complex sembra essere un importante target per la forma più prettamente tremorigena della m. di Parkinson.

PAZIENTI PARKINSONIANI SOTTOPOSTI AD IMPIANTI MULTIPLI (STN + PPN): STUDIO NEURO-FISIOLOGICO DEI CIRCUITI INIBITORI SPINALI MEDIANTE VALUTAZIONE DEL RIFLESSO H

¹ M. Pierantozzi, ¹ M. P. Palmieri, ³ P. Mazzone, ² A. Peppe, ¹ D. Tropepi, ⁴ E. Scarnati, ^{1, 2} A. Stefani

¹ Clinica Neurologica, Università Tor Vergata, Roma

² IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma

³ Neurochirurgia Stereotassica e Funzionale, Ospedale CTO, Roma

⁴ Dipartimento di Tecnologia Biomedica, Università dell'Aquila

Alla luce della probabile influenza del nucleo pedunculolopontino (PPN) sulle vie discendenti e sulla eccitabilità intraspinale, abbiamo esaminato la soglia di eccitabilità del riflesso soleus Hoffman (H) in un gruppo di pazienti affetti da Morbo di Parkinson (MdP) ed impiantati bilateralmente in sottotalamo (STN) + PPN.

Abbiamo studiato se ed in che misura la PPN-deep brain stimulation (DBS) promuova significative alterazioni della circuitistica spinale, notoriamente coinvolta nel controllo posturale.

Ad oggi abbiamo completato l'analisi su 3 pazienti, studiati nelle diverse combinazioni (OFF-terapia e attivazione DBS nei singoli target).

Tutte le registrazioni venivano svolte in CAPIT, in cieco, dopo attenta valutazione clinica (score UPDRS).

I pazienti erano studiati in condizioni di completo rilassamento muscolare, documentabile con attività di monitoraggio EMG (su gastrocnemio e tibiale anteriore).

Il riflesso H veniva elicitato con procedure standard (Kimura 1989) nel lato più affetto (e nel lato destro dei controlli) utilizzando una durata di stimolo pari a 0.1/0.2/0.5 e 1 ms.

Per ciascuna durata di stimolo veniva identificata la più bassa intensità (= soglia) tale da determinare un potenziale di almeno 400 μ V.

Analogha procedura consentiva di determinare la soglia per la risposta motoria diretta (M), al fine di stabilire la ratio H/M (Kushmir et al 2000, 2002).

I nostri dati suggeriscono:

- 1) nei pazienti con MdP in OFF-DBS (confrontati con controlli coevi), si riscontra una soglia per il riflesso H più elevata;
- 2) l'attivazione della PPN-DBS e, a maggior ragione la DSB combinata dei due target, induce una marcata riduzione della soglia del riflesso H, che diventa < della soglia per la risposta M per durata di stimolo tra 0.2 e 1 ms. In altri termini si assiste ad una sostanziale normalizzazione dell'eccitabilità intraspinale;
- 3) la modifica del riflesso H, in corso di PPN-DBS, sembra correlarsi al miglioramento clinico, specie a carico dei segni assiali;
- 4) la somministrazione di L-DOPA, efficace in termini di riduzione della rigidità, non interferisce chiaramente su soglia ed ampiezza del riflesso H.

Ove si consideri l'ipotesi che sottolinea il ruolo primario del PPN nell'influenzare il tratto reticolo-spinale, si può ipotizzare che una modulazione abnorme degli interneuroni spinali reciti un ruolo chiave nelle turbe della deambulazione dei pazienti MdP.

L'apparente recupero dell'eccitabilità spinale, qui descritta, potrebbe sottendere ai benefici clinici della PPN-DBS.

Il ridotto numero di pazienti, d'altronde, non consente ancora una adeguata analisi statistica ed interpretazioni speculative.

Stiamo proseguendo l'indagine su un più ampio numero di pazienti, confrontando modalità diverse di stimolazione (bipolare vs. monopolare).

ALTERAZIONI NEL METABOLISMO DI L-DOPA ALLA BASE DELLE DISCINESIE: ANALISI DELLE VARIAZIONI LIQUORALI DOPO STIMOLO FARMACOLOGICO

¹ A. Pisani, ² G. Lunardi, ¹ S. Galati, ¹ D. Tropepi, ¹ V. Moschella, ¹ L. Brusa, ¹ M. Pierantozzi, ¹ A. Stefani, ³ F. Fornai, ⁴ E. Fedele, ¹ P. Stanzione

¹ Department Neuroscience, University "Tor Vergata", and Santa Lucia Foundation IRCCS, Rome

² Section of Pharmacology, Dept. Oncology Biology and Genetics, University of Genova

³ Department of Human Morphology and Applied Biology, University of Pisa and Lab Neurobiology of Movement Disorders, IRCCS, I.N.N. Neuromed, Pozzilli, (IS)

⁴ Department of Experimental Medicine, Pharmacology and Toxicology Section, University of Genova, and Centre of Excellence for Biomedical Research, University of Genova

Il trattamento cronico con L-dopa determina invariabilmente la comparsa di fluttuazioni motorie nei pazienti affetti da M. di Parkinson.

I meccanismi patogenetici alla base di tali fluttuazioni sono poco noti.

La perdita progressiva dei terminali dopaminergici nigrostriatali gioca comunque un ruolo rilevante, in quanto compromette il corretto bilanciamento nelle distinte fasi del metabolismo della dopamina.

Abbiamo misurato i livelli liquorali di L-dopa, dopamina (DA) e dei suoi metaboliti principali, HVA e DOPAC, in tre gruppi di pazienti parkinsoniani.

Il primo gruppo comprendeva pazienti di prima diagnosi (De Novo, DEN); il secondo gruppo, pazienti in fase avanzata senza discinesie (ADV); il terzo gruppo costituito da pazienti in fase avanzata con discinesie (DYS).

Il contenuto basale di DA, DOPAC, HVA era più alto nei DEN, rispetto agli altri due gruppi. Dopo somministrazione di dose standard di L-dopa, l'analisi delle AUC di tutti i metaboliti non mostrava differenze significative nei tre gruppi.

Abbiamo trovato una correlazione significativa tra AUC di L-dopa/HVA nel gruppo DEN; tuttavia in questo gruppo, le correlazioni con DA, DOPAC non erano significative.

Tali dati suggeriscono l'efficienza di processi metabolici nel vallo sinaptico, tali da non consentire la detezione di metaboliti nel liquor spinale.

Al contrario, nel gruppo dei discinetici vi era una correlazione significativa delle AUC tra L-dopa/HVA, L-dopa/DOPAC, L-dopa/DA, HVA/DOPAC e HVA/DA.

Tali dati suggeriscono che nelle fasi avanzate di malattia, il metabolismo neuronale di L-dopa diventa insufficiente.

Vengono pertanto coinvolti meccanismi extraneuronali, ad esempio gliali, al fine di compensare il deficit neuronale.

DISTURBO DELL'APERTURA DEGLI OCCHI ASSOCIATO AD EMORRAGIA MESENCEFALICA A SEGUITO DI INTERVENTO DI STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA NEI NUCLEI SUBTALAMICI BILATERALMENTE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

¹ L. M. Raglione, ¹ P. Marini, ² F. Ammannati, ¹ S. Ramat, ³ M. Paganini, P. ² Mennonna, ¹ S. Sorbi

¹ *Clinica Neurologica I, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze*

² *U.O. Neurochirurgia I, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze*

³ *Clinica Neurologica II, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze*

Il blefarospasmo (BSP, spasmo del muscolo orbicolare dell'occhio) e la blefarocolisi (BCO, inibizione del muscolo elevatore della palpebra, cosiddetta aprassia dell'apertura palpebrale) possono essere considerati differenti espressioni di un disturbo distonico focale della motilità palpebrale e si possono riscontrare in disturbi extrapiramidali, quali la malattia di Parkinson, ma possono essere anche secondari a lesioni focali del sistema nervoso centrale o ad intervento di DBS nei nuclei sub-talamici (STN).

Caso clinico

Paziente affetta da malattia di Parkinson da circa 15 anni, con gravi fluttuazioni motorie (UPDRS III on: 25, off: 67; UPDRS II on: 23, off: 28; SE: 30%. HY: 4) è stata sottoposta ad intervento di DBS in STN bilateralmente.

La TC cranio post-operatoria non ha evidenziato emorragie intracerebrali, gli elettrodi erano in sede, lievemente più profondo l'elettrodo nel STN sinistro.

Il giorno successivo, la paziente si presenta soporosa, facilmente risvegliabile, risponde allo stimolo verbale, rimane però ad occhi chiusi a tipo blefarospasmo bilaterale (alla richiesta di aprire gli occhi serra l'orbicolare delle palpebre), la saltuaria apertura degli occhi avviene con molta lentezza, risponde con lentezza a domande semplici, non sono evidenti deficit di lato.

E' stata effettuata una TC cranio urgente che ha mostrato minima emorragia mesencefalica sinistra, subito sotto all'estremo caudale dell'elettrocattetero omolaterale.

Nei due giorni successivi non è più evidente la chiusura patologica delle palpebre anche se la paziente si presenta comunque rallentata: una RM encefalo non ha mostrato più l'emorragia evidenziata in precedenza.

Successivamente si concretizza quadro di apatia e rallentamento psico-motorio con sporadici episodi di confusione mentale e nuovi episodi di chiusura delle palpebre con saltuarie mioclonie dell'orbicolare di entrambi gli occhi e con intensificazione dell'attività dell'orbicolare degli occhi al tentativo di apertura delle palpebre da parte del medico.

Tale quadro sintomatologico sembra essere indipendente dall'accensione degli screener di stimolazione esterni e dal cambiamento dei parametri di stimolazione.

Al blink reflex è segnalata minima asimmetria di latenza ed evocabilità della componente R2 lievemente più evidente a destra.

Il quadro descritto si risolve spontaneamente nei giorni successivi per cui la paziente viene dimessa dopo posizionamento del IPG (parametri di stimolazione: a sinistra 1 negativo monopolare, 3,4 V, 90 msecondi, 130 Hz; a destra 4 negativo monopolare, 3,4 V, 90 msecondi, 130 Hz).

Conclusioni

L'incapacità all'apertura degli occhi è una delle possibili complicanze della DBS e in vari casi si risolve spontaneamente.

Nel caso descritto oltre alla presenza dell'elettrocattetero profondo è stata riconosciuta la presen-

za di un'emorragia mesencefalica sinistra, la cui comparsa ha verosimilmente comportato l'inizio della sintomatologia palpebrale.

Il disturbo palpebrale descritto non è di univoca interpretazione, presentandosi talora più con i caratteri del BSP, talora più con i caratteri della BCO: è verosimile, data la sede dell'emorragia, che i due disturbi coesistano.

Nei giorni successivi alla scomparsa della piccola emorragia, la latenza nella remissione del disturbo palpebrale può essere interpretato come tempo necessario alle strutture neurali per la loro riorganizzazione.

IN PAZIENTI PARKINSONIANI SOTTOPOSTI A DBS NEI NUCLEI SUBTALAMICI, VALUTAZIONE DEL POTENZIALE EVOCATO EVENTO-CORRELATO UDITIVO DI SUPERFICIE E DI PROFONDITÀ, PRIMA E DOPO L'INTERVENTO

¹ L. Raglione, ³ M. Paganini, ¹ P. Marini, ¹ S. Ramat, ² F. Ammannati, ³ R. Agresti, ² P. Mennonna, ¹ S. Sorbi

¹ Clinica Neurologica I, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

² U.O. Neurochirurgia I, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

³ Clinica Neurologica II, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Background

I pazienti parkinsoniani presentano, rispetto ai controlli sani di pari età, un allungamento del tempo di latenza al potenziale evocato evento-correlato uditivo (P300); questo dato sembra essere confermato anche nel sottogruppo di pazienti parkinsoniani sottoposti a stimolazione cerebrale profonda (DBS) nei nuclei subtalamici, in cui ad un miglioramento motorio non sembra corrispondere una normalizzazione della latenza della p300.

Disegno dello Studio

Presso il Centro Fiorentino sono stati trattati, con metodica di stimolazione cerebrale profonda nei nuclei subtalamici bilateralmente, 50 pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata con miglioramento di circa il 40% all'UPDRS parte III.

Di questi pazienti, 8 sono stati sottoposti ad analisi della p300 prima e dopo l'intervento, ma solo in 4 casi la registrazione è risultata sufficientemente buona da permettere un'analisi qualitativa e quantitativa.

In condizioni cliniche e farmacologiche pressoché sovrapponibili (a tutti i pazienti in fase post-impianto viene ridotta la terapia con levo-Dopa di circa il 50% e vengono sospesi i dopamino agonisti), nell'intervallo tra l'impianto degli elettrocateteri cerebrali e il posizionamento dell'IPG sottocutaneo, tali pazienti sono stati sottoposti nuovamente all'indagine, con registrazione sia dallo scalpo che di profondità sfruttando gli elettrocateteri.

Discussione

Si registrano in tutti i casi quattro tracce per lato sostanzialmente simili (referenza bi-auricolare) con potenziali parzialmente sincroni con l'evento corticale, dissociati per quanto attiene agli stimoli rari e a quelli frequenti.

Si riconosce una componente precoce, simmetrica e analoga all'N100 corticale, cui seguono, solo per gli stimoli rari, una serie di componenti parzialmente riconducibili ad analoghi eventi corticali.

Si discutono i rapporti di latenza e di fase tra i due ordini di eventi.

EFFETTO DELLA TERAPIA CON LEVODOPA SULLE FUNZIONI COGNITIVE E SUL METABOLISMO CEREBRALE NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON DE NOVO

¹ S. Ramat, ¹ P. Marini, ³ M. T. R. De Cristofaro, ³ C. Polito, ² M. Paganini, ³ A. Pupi, ¹ S. Sorbi

¹ Clinica Neurologica I, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze

² Clinica Neurologica II, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze

³ Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze

Introduzione

Gli effetti della levodopa (LD) sulle funzioni cognitive dei pazienti affetti da malattia di Parkinson (PD) non sono ancora stati definitivamente chiariti e ancora meno conosciute sono le modificazioni, dovute alla terapia, dei substrati biologici che sottendono tali funzioni.

In questo studio sono stati indagati, in un gruppo di pazienti affetti da PD in fase iniziale, mai trattati con una terapia specifica, gli effetti della LD sulla prestazione ad una batteria di test neuropsicologici e sul metabolismo cerebrale (rCMRglc).

Materiale e Metodi

Venti pazienti affetti da PD de novo sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica e ad esame PET con FDG in due momenti successivi: prima dell'inizio della terapia con LD e dopo tre mesi dall'inizio della terapia stessa.

Le funzioni esaminate comprendono: la memoria di lavoro verbale e visuospatiale, l'attenzione, le funzioni esecutive, la memoria, il linguaggio, la prassia costruttiva e le funzioni visuospatiali.

I test utilizzati includono: il Corsi Block Tapping Test, il Test di Ripetizione di Parole Bisillabiche, lo Stroop Color-Word Test, il Modified Card Sorting Test (MCST), la Curva di Posizione Seriale, il Test di Fluenza Categoriale, il Test di Fluenza Fonemica, il Test di Ricomposizione di Frammenti, il Gibson Spiral Maze Test.

L'analisi statistica dei test neuropsicologici è stata eseguita con SPSS, mentre l'analisi delle immagini PET è stata eseguita con SPM2.

Risultati

Dopo tre mesi di terapia con LD si evidenzia un miglioramento significativo della performance dei pazienti nei test di fluenza verbale sia semantica che fonemica e nel MCST, con una riduzione significativa del numero di errori perseverativi.

I risultati di questi tre test sono stati quindi utilizzati nell'analisi di covarianza delle immagini PET al fine di individuare quelle aree in cui ad un miglioramento della prestazione ai test sono associate modificazioni del rCMRglc.

Il miglioramento della performance cognitiva risulta associato ad una riduzione del metabolismo nelle aree prefrontali bilaterali (BA 9) ed ad un contemporaneo incremento bilaterale metabolico a livello del nucleo subtalamico (STN).

Conclusioni

In questo gruppo di pazienti PD de novo la LD sembra facilitare la prestazione nei test che indagano le funzioni esecutive, che dipendono in modo significativo dall'integrità del circuito frontostriatale.

L'associazione positiva fra miglioramento cognitivo e metabolismo nel STN e l'associazione negativa con il metabolismo in BA 9 è coerente con un ripristino della integrità del circuito cortico-striato-talamo-corticale per effetto del trattamento con LD.

STIMOLAZIONE CORTICALE MOTORIA IN UNA PAZIENTE CON MALATTIA DI PARKINSON IN FASE AVANZATA: FOLLOW-UP DI UN ANNO

¹ S. Ramat, ³ P. Bono, ³ F. Ammannati, ¹ P. Marini, ¹ L. M. Raglione, ² M. Paganini, ³ P. Mennonna, ¹ S. Sorbi

¹ Clinica Neurologica I, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze

² Clinica Neurologica II, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze

³ Unità Operativa Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Introduzione

Da alcuni anni la stimolazione corticale dell'area motoria (MCS) è stata proposta per il trattamento della malattia di Parkinson in fase avanzata in quei pazienti che, per motivi diversi (età avanzata, atrofia cerebrale, scarsa capacità di collaborazione, patologie concomitanti), non rientrano nei criteri di inclusione per la stimolazione cerebrale profonda (DBS).

Caso clinico. Paziente di 74 anni, affetta da malattia di Parkinson da 30 anni.

A causa dell'età avanzata la paziente non è elegibile per l'intervento di DBS, quindi le è stato proposto di sottoporsi all'intervento di MCS monolaterale, controlateralmente all'emisoma maggiormente affetto.

La gravità della malattia è documentata dalle scale di valutazione clinica preoperatorie: UPDRS II: 19 in fase "on", 25 in fase "off", UPDRS III: 20 in fase "on", 51 in fase "off"; UPDRS IV: 11 (discinesie 6, fluttuazioni 5); stadio Hoehn-Yahr: 3 in fase "on", 5 in fase "off".

Terapia farmacologica: levodopa 800 mg/die, cabergolina 6 mg/die, pergolide 1,5 mg/die.

In un'unica seduta operatoria, in anestesia generale, dopo aver localizzato la corteccia motoria sulla base delle correlazioni neuroradiologiche e neurofisiologiche, è stato eseguito il posizionamento dell'elettrodo quadripolare (RESUME II Medtronic) in sede extradurale destra in corrispondenza dell'area motoria primaria, del generatore di impulsi in sede sottoclaveare destra, collegato all'elettrodo intracranico, e l'asportazione di meningioma fronto-temporale destro, diagnosticato con RM encefalica eseguita durante il protocollo preoperatorio.

Non si è verificata nessuna complicanza intraoperatoria o perioperatoria.

Risultati

Nei giorni e nelle settimane successivi all'intervento si è assistito ad una diminuzione delle discinesie, nonostante la posologia di levodopa non fosse stata ridotta; dopo circa sei mesi le discinesie e le fluttuazioni si sono ulteriormente attenuate.

Al follow-up di un anno, con stimolazione bipolare, 3.3 V, 90 µsec, 60 Hz, le scale di valutazione clinica risultano: UPDRS II: 11 in fase "on", 16 in fase "off"; UPDRS III: 9 in fase "on", 22 in fase "off"; UPDRS IV: 5 (discinesie 1, fluttuazioni 4); stadio Hoehn-Yahr: 3 in fase "on", 4 in fase "off".

Terapia farmacologica: levodopa 1000 mg/die. Anche la qualità della vita, misurata con la scala PDQ-39, risulta migliorata.

Conclusioni

In attesa di risultati di studi clinici controllati, la MCS può essere indicata, come nel caso descritto, in pazienti che non rientrano nei criteri di selezione per la DBS. La MCS si presenta pertanto come una promettente metodologia chirurgica alternativa alla DBS, con indicazioni più estese grazie alla minore invasività, alla riduzione dei rischi chirurgici e ai risultati clinici preliminari che indicano un effetto positivo sui sintomi della malattia di Parkinson.

VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON SOTTOPOSTI AD INTERVENTO DI STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO

¹ S. Ramat, ² M. Paganini, ⁴ C. Polito, ² L. Merli, ¹ P. Marini, ¹ L. M. Raglione, ³ F. Ammannati, ¹ S. Sorbi

¹ Clinica Neurologica I, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze

² Clinica Neurologica II, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze

³ Unità Operativa Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

⁴ Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze

Introduzione

Numerosi studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che i circuiti che collegano i gangli della base alla corteccia cerebrale sono implicati non solo in funzioni di controllo motorio ma anche in funzioni cognitive e comportamentali.

La posizione centrale del nucleo subtalamico (STN), sia da un punto di vista anatomico che funzionale, in tali circuiti ha portato negli ultimi anni a riconoscere il suo ruolo cruciale nella modulazione non solo delle funzioni motorie ma anche delle funzioni cognitive e affettive.

I dati sugli effetti della stimolazione cerebrale profonda (DBS) del STN in pazienti affetti da malattia di Parkinson riportano risultati contrastanti sulle funzioni esecutive e sulle funzioni attentive.

Materiali e Metodi

Quattordici pazienti affetti da malattia di Parkinson (età: $59,64 \pm 6,73$ anni; scolarità: 6 ± 2 anni; durata di malattia: $9,14 \pm 4,20$ anni; MMSE: $27,52 \pm 2,49$; UPDRS III: $37,33 \pm 15,26$; posologia di levodopa e di dopamina agonisti espressa in levodopa equivalenti: $1246,43 \pm 536,36$ mg/die) sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica in due momenti successivi: una settimana prima dell'intervento di DBS e a distanza compresa fra 12 e 24 mesi dalla DBS.

Al momento dell'esecuzione dei test neuropsicologici i pazienti si trovavano in condizioni cliniche di "on" nella valutazione eseguita prima della DBS, in condizioni di "on" farmacologico e con lo stimolatore acceso (stim on) nella valutazione eseguita dopo la DBS.

I test utilizzati valutano le funzioni esecutive, l'attenzione, le funzioni mnesiche e le funzioni visuo-spaziali: Modified Card Sorting Test, Stroop Color-Word Test, Test di Fluenza Verbale Fonemica e Categoriale, Curva di Posizione Seriale, Corsi Block Tapping Test, Test di Ripetizione di Parole Bisillabiche, Gibson Spiral Maze Test tempo ed errori con la mano destra e con la mano non dominante.

Risultati

Al follow-up risulta un miglioramento significativo della sintomatologia motoria (UPDRS III: $19 \pm 12,73$) e una riduzione significativa della posologia di levodopa equivalenti ($761,54 \pm 399,17$ mg/die).

Per quanto concerne gli aspetti cognitivi emerge soltanto una riduzione significativa della fluenza categoriale.

Conclusioni

Nel campione di pazienti esaminato si evidenzia come la DBS del STN, accanto ad un evidente miglioramento della sintomatologia motoria, non conduca ad un deterioramento cognitivo globale, pur provocando un declino selettivo della fluenza categoriale.

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON QUETIAPINA IN UN CASO DI PARKINSONISMO PSICOGENO

¹ G. Riboldazzi, ² C. Pianezzola, ² M. Mauri, ² G. Bono

¹ U.O. Neurologia Ospedale di Circolo, Varese

² Università dell'Insubria, Varese

I disturbi del movimento di origine psicogena possono presentare tutta la gamma di segni e sintomi propri delle forme idiopatiche: tremore, rigidità, bradicinesia, distonia, mioclono e movimenti involontari.

Le forme psicogene di parkinsonismo non possono essere attribuite in modo diretto ad una lesione o disfunzione del sistema nervoso.

La diagnosi e il trattamento di queste forme risultano spesso complesse o insoddisfacenti.

Caso clinico

Un uomo di 64 anni giunge alla nostra attenzione per tremore e bradicinesia dell'arto superiore sinistro precedentemente diagnosticato come Malattia di Parkinson e trattato con Levodopa, ma con scarso ed incostante beneficio clinico.

All'esame obiettivo neurologico evidenziava ipomimia, rigidità moderata all'emisoma di sinistra, incostante tremore a riposo all'arto superiore sinistro e bradicinesia moderata.

Gli esami ematochimici, l'EEG, la TC e la RMN encefalo risultavano nella norma.

La SPECT cerebrale con DATScan evidenziava normale captazione del tracciante bilateralmente. Veniva posta diagnosi di parkinsonismo psicogeno e iniziato trattamento con quetiapina a dosaggi crescenti fino a 300 mg per due somministrazioni giornaliere, ottenendo la completa remissione dei segni extrapiramidali in poche settimane.

LA FIBROENDOSCOPIA FUNZIONALE NELLO STUDIO DELLA DISFAGIA IN PAZIENTI PARKINSONIANI

¹ G. Riboldazzi, ² P. Latorre, ³ C. Pianezzola, ² P. Castelnuovo, ³ G. Bono

¹ U.O. Neurologia, Ospedale di Circolo, Varese

² Clinica Otorinolaringoiatria, Università dell'Insubria, Varese

³ Clinica Neurologica, Università dell'Insubria, Varese

La disfagia è un problema frequente nella Malattia di Parkinson spesso non percepita dai pazienti o clinicamente sottostimata.

Le sue manifestazioni possono essere subdole e di interpretazione non univoca: dalla sensazione di corpo estraneo, alla emissione di voce gorgogliante, alla comparsa di tosse durante e dopo il pasto.

Nella pratica clinica quotidiana il paziente parkinsoniano non viene valutato sotto il profilo funzionale della deglutizione se non nelle fasi più avanzate di malattia, quando il disturbo è riferito come tale dal paziente, grazie agli studi dinamici per l'imaging.

Lo scopo del nostro lavoro è quello di dimostrare l'utilità dello studio funzionale sia statico che dinamico della deglutizione grazie alla fibroendoscopia a controllo video (FEES) come metodo diagnostico non invasivo utile nell'evidenziare fin dalle fasi iniziali di malattia l'esistenza di un disturbo della deglutizione anche subclinico meritevole di successivo studio per imaging.

A tale fine abbiamo somministrato a 20 pazienti parkinsoniani in stadi diversi di malattia secondo Hoen & Yahr e preventivamente valutati clinicamente mediante UPDRS, Schwab & England e MMSE, un questionario di autovalutazione della disfagia (M.D. Anderson trad. A. Shindler).

I dati rilevati sono stati confrontati con quanto evidenziato mediante FEES con la somministrazione di boli a consistenza liquida, semiliquida, semisolida e solida, corrispondenti alle tipologie di alimenti.

Al questionario di autovalutazione della disfagia il 53,2% dei pazienti studiati non riferiva disturbi della deglutizione mentre la FEES evidenziava nel 50% di questi ultimi una alterazione della deglutizione.

PROBLEMATICHE DI SICUREZZA IN RM NEI PAZIENTI PORTATORI DI NEUROSTIMOLATORE CEREBRALE PROFONDO

³ **D. Servello**, ² **G. U. Poloni**, ² **A. Pichiecchio**, ^{1, 2} **F. Mancini**, ² **E. Caverzasi**,
¹ **C. Pacchetti**, ² **S. Bastianello**

¹ *UO Parkinson e Disordini del Movimento, IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia*

² *U.O. di Neuroradiologia, IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia*

³ *Servizio di Neurologia, Clinica San Pio X, Milano*

⁴ *Unità di Neurochirurgia Funzionale, IRCCS Istituto Galeazzi, Milano*

In seguito alla denuncia di gravi complicanze avvenute in pazienti portatori di neurostimolatore cerebrale profondo (DBS) sottoposti a RM di controllo, sono state definite normative di sicurezza, fissando i valori di SAR (Specific Absorption Rate) per i campi a radiofrequenza (RF) da ritenersi accettabili. Il limite superiore di tollerabilità è stato posto a 0.1 Watt/kg.

Le interazioni fra RM e DBS sono di varia natura: il rischio maggiore è il surriscaldamento dovuto a voltaggi indotti dagli impulsi RF nel sistema di elettrodi e cavi; il campo statico, i gradienti e gli impulsi RF possono inoltre alterare l'attività e le impostazioni dello stimolatore.

Un problema secondario per il paziente, ma fondamentale per l'operatore, sono gli artefatti e le distorsioni prodotti dalla presenza del DBS e dal ridotto valore di SAR: ridurre il valore di SAR implica inevitabilmente ridurre l'intensità delle RF emesse dalle bobine, con conseguente minor risposta degli spin stimolati.

Ne deriva un peggioramento del rapporto segnale-rumore e quindi della precisione della misura. Abbiamo eseguito sequenze che rispettassero le normative sui valori di SAR (FFE T1-pesata e T2-pesata, e 3D FFE T1- pesata) utilizzando una bobina in ricezione/trasmissione, ed effettuato test di sicurezza e di qualità su un paziente portatore di DBS.

Abbiamo valutato artefatti e precisione delle misure.

Le immagini di RM, dopo le necessarie operazioni di coregistrazione e reslicing, sono state confrontate con immagini RM di archivio ottenute con sequenze standard, calcolando il profilo di intensità delle immagini nei due casi.

Le stesse sono state fuse con immagini volumetriche di TC, al fine di misurare con un software dedicato le deformazioni prodotte dal DBS e dalla misura con SAR ridotto.

Le immagini sono risultate essere soddisfacenti in corrispondenza dell'apice degli elettrodi fino alla corteccia, preservando la simmetria generale del cervello del paziente e con distorsioni non superiore a 2 mm.

Un artefatto (privo di distorsioni e di 2x1 cm di estensione), non significativo per qualità ed operatore, è stato osservato in corrispondenza dell'impianto esterno degli elettrodi, dove la discontinuità nelle proprietà magnetiche è massima per la presenza dei cavi.

UTILIZZO DELLA RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE ASSOCIATA ALLA STIMOLAZIONE INTRAOPERATORIA PER L'IDENTIFICAZIONE DELLE AREE MOTORIE CORTICALI NEL TRATTAMENTO DEI DISORDINI DEL MOVIMENTO MEDIANTE STIMOLAZIONE CORTICALE

² **D. Servello**, ¹ **C. Uggetti**, ¹ **M. G. Egitto**, ² **M. Sassi**, ^{3,4} **F. Mancini**, ³ **C. Pacchetti**,
⁵ **E. Martignoni**, ¹ **S. Bastianello**, ^{3,6} **G. Nappi**

¹ *UO Neuroradiologia Diagnostica e Terapeutica, IRCCS "C. Mondino", Pavia*

² *UO Neurochirurgia Funzionale, IRCCS Istituto Galeazzi, Milano*

³ *UO Parkinson e Disordini del Movimento, IRCCS "C. Mondino", Pavia*

⁴ *Servizio di Neurologia, Clinica San Pio X, Milano*

⁵ *Dipartimento di Scienze Mediche, Università A. Avogadro, Novara*

⁶ *Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza" IRCCS "C. Mondino", Pavia*

La stimolazione epidurale della corteccia motoria (MCS), introdotta alla fine degli anni '80 nel trattamento del dolore centrale, è stata utilizzata negli ultimi anni in pazienti affetti da Disordini del Movimento, in particolare nel Parkinson avanzato.

I risultati di questa metodica sono considerati inferiori a quelli ottenuti con la stimolazione cerebrale profonda (DBS).

In pazienti di età avanzata, o in cui le indagini neuroradiologiche abbiano documentato la presenza di significativa atrofia cerebrale, pertanto non candidabili alla DBS, la MCS può essere considerata una proposta alternativa, per la sua modesta invasività ed i bassissimi rischi intraoperatori. L'accurata localizzazione della corteccia motoria, ed il preciso posizionamento dell'elettrodo sono essenziali per il successo della procedura.

Per questo motivo le procedure di neuronavigazione pre- ed intraoperatorie, volte alla pianificazione del posizionamento definitivo dell'elettrodo stimolante, non sono state condotte basandosi sul semplice dettaglio anatomico in Risonanza Magnetica, ma su sequenze di f-RMN.

Per confermare l'accuratezza dell'immagine radiologica si è fatto ricorso alla stimolazione corticale intraoperatoria, confermata da registrazione elettromiografica, che ha dimostrato una precisa corrispondenza con il dato di neuro-imaging.

Con questo sistema di localizzazione sono stati trattati 3 pazienti affetti da Malattia di Parkinson Idiopatica (2 pazienti) e Atrofia Multisistemica tipo P (1 paziente).

I vantaggi, le limitazioni della tecnica chirurgica e i risultati preliminari verranno discussi in dettaglio.

FROTTEURISMO E DELIRIO DI GELOSIA IN UN GIOVANE PAZIENTE PARKINSONIANO DURANTE TERAPIA DOPAMINERGICA

**P. Solla, G. Floris, G. Borghero, E. Marcia, G. Deiana, D. Loi, G. Serra,
P. Tacconi, A. Cannas**

*Centro per i Disturbi del Movimento. Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Neurologiche,
Sezione Neurologia - Università di Cagliari*

Background

La ipersessualità è una ben nota complicanza iatrogena della terapia dopaminergica nella malattia di Parkinson (MdP) in fase avanzata, normalmente annoverata tra i disturbi psichiatrici minori, insieme alle allucinazioni benigne, ai sogni vividi, all'ansia e agli attacchi di panico.

Gli effetti stimolanti della terapia dopaminergica sulla funzione sessuale sono stati ripetutamente descritti in pazienti con MdP, tanto da suggerire studi su un loro possibile uso nelle disfunzioni sessuali di questi pazienti.

Anche se raramente, le modificazioni delle pulsioni e del comportamento sessuale nei pazienti con MdP possono assumere la connotazione di un comportamento sessuale aberrante con implicazioni di tipo criminale, talora in accordo ai criteri diagnostici del DSM-IV TR per una diagnosi di parafilìa.

Presentiamo il caso di un paziente con MdP, che pochi anni dopo l'inizio della terapia dopaminergica ha sviluppato un disturbo parafilico, in accordo con una diagnosi di froterismo, ed un delirio di gelosia.

Case report

Il paziente, un maschio di 51 anni, manifestò i primi segni di MdP all'età di 44 anni.

La malattia si presentò nella sua forma classica, con tremore, rigidità ed acinesia, prevalente nel lato sinistro, e venne diagnosticata circa due anni dopo.

Alla diagnosi, la disabilità motoria era modesta (H/Y stage: 2; UPDRS-III: 16), non erano presenti disturbi cognitivi (MMSE: 29; GDS: 2) e l'anamnesi remota non forniva evidenza di pregresse malattie degne di nota o di terapie per disturbi dell'umore o comportamentali.

Una RM-encefalo risultò nella norma.

Fu prescritta terapia con pergolide sino al dosaggio di 3 mg al dì, con chiaro miglioramento dei sintomi della MdP.

Nessun altro farmaco era assunto dal paziente.

Da informazioni dirette, ottenute dalla moglie, appare certo che il suo comportamento sessuale fosse del tutto normale prima di assumere pergolide, ma circa tre mesi dopo l'introduzione del farmaco cominciò a manifestarsi un chiaro aumento della libido con frequente richiesta di rapporti sessuali o di contatti intimi.

Tuttavia, a suo dire, questo comportamento restava strettamente circoscritto alle mura domestiche e alla sua persona.

Tre anni dopo l'inizio di tale terapia, tuttavia, il paziente iniziò a presentare un disturbo parafilico caratterizzato da azioni quali il toccare e strofinarsi contro persona non consenziente, codificante per una diagnosi di froterismo in accordo con i criteri diagnostici del DSM-IV TR.

La pergolide fu dunque ridotta a 1,5 mg/die, mentre fu aggiunta la quetiapina (100 mg/die).

La condizione motoria peggiorò solo lievemente (H/Y stage: 2.5; UPDRS: 19), mentre lo stato cognitivo rimase invariato (MMSE: 29; GDS: 2).

Un'accurata anamnesi psicopatologica rivelò, inoltre, che dopo l'inizio della terapia dopaminergica, il paziente aveva cominciato a manifestare anche una ideazione paranoide con un manifesto delirio di gelosia, persistente.

Per questo motivo la pergolide venne ridotta ulteriormente a 0.75 mg/die, con incremento della quetiapina sino a 150 mg/die, con buon controllo sulla sintomatologia psichiatrica.

Conclusioni

L'ipersessualità e più in particolare la sessualità aberrante nei parkinsoniani sotto terapia specifica sono attualmente inclusi nell'ambito dei comportamenti compulsivi strettamente correlati con la terapia dopaminergica.

Tali comportamenti sono al momento ampiamente discussi dalla letteratura, ma la loro reale fisiopatogenesi rimane sconosciuta.

La letteratura dà grande rilievo alla componente iatrogena, ma a nostro parere la predisposizione biologica verso comportamenti psicotici e la personalità premorbosa giocano un ruolo non meno importante.

STIMOLAZIONE COMBINATA DI PPN E STN NEI PARKINSONIANI SEVERI: FOLLOW-UP A SEI MESI

^{1, 2} A. Stefani, ¹ S. Galati, ³ P. Mazzone, ² A. Peppe, ¹ D. Tropepi, ¹ V. Moschella,
¹ M. Pierantozzi, ^{1, 2} P. Stanzione

¹ Clinica Neurologica, Università Tor Vergata, Roma

² IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma

³ Neurochirurgia, Ospedale CTO, Roma

Nei pazienti affetti da malattia di Parkinson, la neurochirurgia stereotassica può rappresentare un importante ausilio terapeutico, specie quando la sola terapia farmacologica è limitata da effetti avversi/collaterali.

L'impianto del solo sottotalamo (STN) può rivelarsi insufficiente, ove si considerino invalidanti sintomi assiali, turbe del sonno o deficit non squisitamente motori.

La nostra recente esperienza con impianti multipli contribuisce a candidare nuclei non-convenzionali; ci riferiamo alla possibilità di attivare, nel medesimo paziente, STN e nucleo peduncolo-pontino (PPN).

Ad oggi, sono stati completati 6 pazienti. Ne descriviamo il follow-up a sei mesi.

Vengono utilizzate tecniche standard (Stefani et al., *Ann Neurol* 2005; Mazzone et al., *NeuroReport* 2006) con l'impiego di registrazioni intra-operatorie.

La traiettoria attraverso il PPN consta di "multi-units" di bassa ampiezza (media 170 microV, 16 Hz) chiaramente distinte dalla scarica random (> 50 Hz) riscontrata in nigra reticolata.

La stimolazione a bassa frequenza (10-25 Hz) del PPN induce significative modificazioni nella modalità di scarica di STN, talora con accentuazione di un pattern dominato da treni e silenzi prolungati.

La valutazione clinica a distanza (almeno 1 mese) conferma che, in CAPIT, STN promuove un miglioramento globale più evidente (- 54% vs. - 32% in termini di UPDRS motorio); va peraltro sottolineato che il PPN, tanto da solo che in combinazione con STN, aggiunge un modesto, ma significativo beneficio nel controllo dei segni assiali (ad esempio miglioramento nella scala Tinetti).

Inoltre, segnaliamo due aspetti peculiari: in primis, osserviamo una risposta eclatante (> 40% nei primissimi minuti dall'accensione del PPN) con tendenza rapida al declino.

Stiamo dunque verificando se modalità di attivazione ciclica (e non continua) siano clinicamente preferibili.

In secondo luogo, quando viene raggiunta una terapia stabile (in media 425 mg l-dopa od equivalenti/die) e dunque è possibile studiare l'impatto del PPN in condizioni cliniche differenti (OFF vs. best ON) risulta, allora, che l'efficacia del PPN è massima al picco dell'effetto farmacologico, quasi a suggerire una potenziale interazione con la dopamina endogena.

Non sono peraltro esclusi effetti "arousal" conseguenti al fatto che il campo elettrico della stimolazione profonda può coinvolgere regioni mesencefaliche (nigra/VTA).

A tal fine stiamo controllando se sussistano diversi effetti clinici a seguito di stimoli differenti (ad esempio bipolare alto vs. monopolare basso).

I dati sin qui raccolti suggeriscono che il PPN, sebbene non rappresenti ancora un target alternativo se considerato a sé stante, potrebbe invece risultare affidabile quando associato a STN per la gestione dei malati più severi.

E' altresì da verificarne l'utilità in sindromi extrapiramidali con scarse chance terapeutiche (PSP su tutte).

LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA MOSTRA UN'IPERECCITABILITA' DELLA CORTECCIA MOTORIA ALLA STIMOLAZIONE CON FLASH NELLA MALATTIA DI PARKINSON

1, 2 S. Tamburin, 1 A. Fiaschi, 1 P. Manganotti, 1 F. Milanese, 1 A. Polo, 1, 2 G. Zanette

¹ U.O. Neurologia, Ospedale Pederzoli, Peschiera del Garda (VR)

² Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Sezione di Neurologia Riabilitativa, Università di Verona

Background

L'eccitabilità del sistema motorio in risposta alla stimolazione somatosensitiva è anomala nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP).

L'effetto della stimolazione visiva è al momento non conosciuto.

Obiettivi

Lo scopo dello studio è di valutare l'effetto della stimolazione delle vie visive tramite flash nei pazienti affetti da MP.

Soggetti e Metodi

Abbiamo valutato l'effetto della stimolazione tramite flash a luce bianca sull'ampiezza dei potenziali evocati motori (PEM) da stimolazione magnetica transcranica (SMT) nel muscolo opponente del pollice in 8 pazienti affetti da MP.

Gli stimoli flash precedevano la SMT ad intervalli di interstimolo (IIS) di 20 – 100 msec.

Un gruppo di 8 volontari sani è stato utilizzato come controllo.

Risultati

La stimolazione flash causava una riduzione del PEM nei controlli (fino al 51% del PEM test) e nel lato meno affetto dei pazienti (fino al 62% del PEM test) ad IIS di 40-70 msec.

Questo effetto inibitorio era assente nel lato più gravemente compromesso dei pazienti con MP (ANOVA: $p < 0.05$).

Non abbiamo documentato variazioni della latenza del PEM sia nei pazienti che nei controlli.

Conclusioni

La fisiologica inibizione motoria indotta da stimolazione flash è assente nel lato più gravemente affetto dei pazienti con MP.

Tale alterazione può rappresentare uno degli aspetti dell'ipereccitabilità del sistema motorio, che caratterizza la MP.

Le risposte anomale alla stimolazione flash possono contribuire alla genesi dei sintomi parkinsoniani.

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL SUBTALAMO E QUALITÀ DELLA VITA

¹ F. Tamma, ¹ E. Caputo, ¹ G. Rodolfi, ³ F. Cogiamanian, ³ M. Egidi, ³ M. Locatelli, ¹ R. Mastronardi, ³ A. Priori, ³ P. Rampini, ³ S. Sposta-Mrakic, ² G. Tagliavini

¹ Clinica Neurologica, Ospedale San Paolo, Milano

² Servizio di Psichiatria, Ospedale San Paolo, Milano

³ Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico di Milano

Introduzione

La stimolazione cerebrale profonda del subtalamo (STN-DBS) si è affermata come una metodica di trattamento efficace nel ridurre i sintomi motori della malattia di Parkinson (PD) in fase avanzata. In alcuni pazienti ad un significativo miglioramento motorio può non corrispondere un congruo miglioramento della qualità di vita (QoL).

Scopo dello studio è valutare l'outcome specifico della QoL nei pazienti sottoposti a STN-DBS; inoltre verificare la relazione tra UPDRS e QoL nel lungo termine; e infine se esistono delle caratteristiche motorie, psichiche, comportamentali più frequentemente collegate ad uno scarso outcome QoL.

Materiale e Metodi

47 pazienti consecutivi affetti da PD (età media 59.4±8, durata di malattia 13.7±5.2) sottoposti a STN-DBS presso il nostro Centro, sono stati studiati al basale e controllati 12 mesi dopo l'intervento con il medesimo protocollo testistico (UPDRS, ADL, PDQ39, Big Five, Locus of Control, BDI, NPI, scala di Starkstein per l'apatia). Successivamente la variazione a 12 mesi di UPDRS III, BDI e PDQ39 è stata analizzata secondo l'età dei pazienti.

Risultati

Al follow up a 12 mesi abbiamo ottenuto le seguenti differenze medie di punteggio in alcuni test principali: UPDRS III = -32.6 ± 13.3, P < 0.0001; PDQ39 = 21.8 ± 25.0, P < 0.0001; BDI 21.8 ± 25.0, P < 0.0001.

L'analisi dei subscore della PDQ39 mostra un andamento disomogeneo, in quanto alcuni di essi non raggiungono la significatività (socio-familiare, cognitivo, comunicazione).

Inoltre alcuni pazienti hanno presentato un peggioramento alle scale BDI e PDQ39 al follow up, nonostante un buon controllo della sintomatologia motoria.

Stratificando i pazienti in base all'età (< 55aa, 55-65aa, >65aa) il miglioramento UPDRS III non varia nei tre gruppi, mentre il miglioramento PDQ39 e BDI è significativamente superiore nei pazienti più giovani.

Discussione

La STN-DBS rappresenta un evento drammatico nella storia dei pazienti e delle loro famiglie.

La discordanza tra outcome motorio e psichico è associata ai seguenti aspetti: anamnesi positiva per patologie psichiatriche (ansia, depressione); locus of control esterno; presenza di alcuni aspetti comportamentali e di personalità (scarsa capacità di gestire ed adattarsi alla malattia, minori risorse personali di energia, coscienziosità, amicalità, apertura mentale e capacità decisionale). L'età avanzata rappresenta un fattore di rischio per un miglioramento meno significativo della QoL.

Conclusioni

Tali aspetti di per sé non costituiscono una controindicazione assoluta alla inclusione nel protocollo chirurgico ma, quando presenti, dovrebbero suggerire di affinare la preparazione all'intervento approfondendo l'anamnesi psichiatrica, la valutazione delle aspettative, la verifica della motivazione, il training per la cooperazione.

L'attenzione nella selezione e preparazione del candidato/a deve essere ancora maggiore nei pazienti più anziani.

POSSIBILI INDICATORI PRESINTOMATICI DI MALATTIA DI PARKINSON. RUOLO COMUNE DELLA DISFUNZIONE DOPAMINERGICA? ESPERIENZA SU QUATTRO CASI

V. Toni, M. Marra, G. Trianni

U.O. Neurologia – P.O. "F.Ferrari" – ASL/ LE02 Casarano (LE)

Introduzione

E' noto che, in una percentuale di casi, l'esordio della sintomatologia motoria del M. di Parkinson è preceduta, anche di anni, da manifestazioni cliniche diverse, di tipo sia motorio che non motorio. Riportiamo quattro casi di MP nei quali la comparsa della classica sintomatologia motoria è stata preceduta da quadri clinici di diversa natura.

Casistica

1) Donna di 76 aa. A 50 aa esordio di Disturbo Depressivo Maggiore Ricorrente (sec. DSM IV), trattato con triciclici (per resistenza agli SSRI). In media un episodio ogni 2-3 anni.

A 72 aa comparsa di patologia parkinsoniana ipertonico-ipocinetica, dapprima emisomatica sin., quindi bilaterale (prevalente a sin.) ed assiale.

Funzioni cognitive integre (MMSE=30).

RMN: note di sofferenza vascolare cronica senza lesioni focali.

Assume in atto terapia con levodopa 500 mg/die.

2) Uomo di 52 aa. A 44 aa episodio notturno di agitazione, allucinazioni visive, comportamento di fuga, caduta.

Da allora crisi notturne (verso le h 3-4 del mattino) con terrore, vocalizzazioni, aggressività fisica verso la partner. EEG: n.d.p. Polisonnografia non disponibile. Diagnosi clinica di RBD.

Scomparsa dei disturbi con clonazepam 1,5 mg/die.

A 50 aa patologia parkinsoniana ipertonico-ipocinetica monolaterale trattata con DA agonisti.

3) Uomo di 84 aa.

A 76 aa esordio di idee ossessive (compulsione a rammentare e declamare nomi e date), trattate con Citalopram 40 mg/die con buoni risultati.

Diagnosi clinica di DOC.

Alcuni mesi dopo evidenza di patologia parkinsoniana tremorigena emisomatica destra.

RMN: note di atrofia corticale, specie frontale ed al vertice, simmetrica, e sottocorticale.

In atto in terapia con escitalopram 10 mg/die e levodopa 500 mg/die.

4) Donna di 70 aa.

A 68 aa esordio di "fastidio" notturno agli arti inferiori, con desiderio incoercibile di camminare o muovere le gambe. "Sollievo" con la deambulazione.

Diagnosi clinica di RLS. TAC encefalo: n.d.p. Sideremia e funzionalità renale: nella norma.

Terapia con pramipexolo 0,54 mg/die e beneficio per circa 2 aa.

A 70 aa peggioramento della RLS e comparsa di patologia parkinsoniana emisomatica destra.

In atto in terapia con pramipexolo 1,05 mg/die.

Discussione

I casi descritti portano ad ipotizzare l'esistenza di una disfunzione del sistema dopaminergico che accomuni il MP e le manifestazioni ad esso precedenti.

Ciò sembra confermato dai dati di letteratura relativi al Disturbo Depressivo Maggiore, alla RBD ed alla RLS, mentre le osservazioni relative al DOC risultano a tutt'oggi scarse e non univoche, pur indicando, nel complesso, un ruolo dei nuclei della base nella genesi del DOC.

PARKINSONISMO E MALATTIA DEMIELINIZZANTE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: CAUSA ED EFFETTO O COINCIDENZA ?

M. Turatti, M. Cappellari, M. Pampanin, M. D. Benedetti, N. Rizzuto, E. Fincati

Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Sezione di Clinica Neurologica, Università di Verona,

Un uomo di 41 anni giunge alla nostra osservazione per la presenza, con esordio, circa otto mesi prima, di dolore all'arto superiore destro, accompagnato da difficoltà nei movimenti e nella scrittura, per il quale era stato sottoposto a risonanza magnetica dell'encefalo.

Si erano evidenziate multiple aree iperintense nelle sequenze T2 pesate, DP e FLAIR a livello della sostanza bianca temporale sinistra in prossimità della cella media, del corno frontale del ventricolo destro e dei centri semiovali; la lesione temporale sinistra mostra tenue enhancement dopo somministrazione di gadolinio.

In anamnesi, il paziente riferisce un fugace episodio di offuscamento del visus a risoluzione spontanea, occorso circa un anno prima, per il quale non aveva eseguito accertamenti; una sorella è affetta da sclerosi multipla, in forma recidivante-remittente.

L'attuale obiettività neurologica evidenzia, modeste ipomimia e a carico dell'arto superiore destro, rigidità, bradicinesia e riduzione del movimento di accompagnamento (UPDRS III 8/108, stadio di Hoehn e Yahr I).

La RMN di controllo ha confermato la presenza delle note lesioni, ma ha evidenziato una nuova lesione peritrigonale destra, che non assume contrasto.

Lo studio neurofisiologico mediante potenziali evocati ha evidenziato una normale conduzione lungo la via visiva, un aumento del tempo di conduzione centrale lungo la via somatosensoriale ai quattro arti e lungo la via motoria centrale agli arti inferiori.

Le indagini di laboratorio per patologie disimmuni e reumatologiche sono risultate nella norma, così come l'analisi del liquido cefalorachidiano, in particolare non è stata evidenziata la presenza di bande oligoclonali.

L'esame SPECT cerebrale con tracciante recettoriale dopaminergico presinaptico (115 MBq ¹²³I-loflupano) ha documentato una riduzione della captazione in entrambi i putamen, prevalentemente a sinistra, mentre appare conservata a livello del nucleo caudato bilateralmente, con lieve asimmetria a sfavore del caudato sinistro (rapporto putamen/caudato - 0.18 a destra, - 0.33 a sinistra).

La presenza di un solo evento clinico (deficit del visus) e di multiple lesioni iperintense, con dispersione spaziale e temporale, depongono per una patologia demielinizzante del sistema nervoso centrale (singolo episodio clinico di sclerosi multipla, SM).

Nonostante la sede delle lesioni iperintense dei nuclei della base sia correlata con il lato della sindrome extrapiramidale, la presenza dei criteri clinici che soddisfano la diagnosi di malattia di Parkinson, la bilateralità del deficit di captazione del tracciante recettoriale e la rara e non dimostrata causalità delle lesioni della SM nel determinare sindromi parkinsoniane, orientano la nostra diagnosi verso una coincidenza delle due diverse malattie.

RISVOLTI CLINICI DELL'OTTIMIZZAZIONE DEI LIVELLI PLASMATICI DELLA LEVODOPA IN PAZIENTI PARKINSONIANI CON FLUTTUAZIONI MOTORIE E DISCINESIE

L. Vacca, P. Grassini, F. Guadagni, A. Traficante, G. Battaglia, M. Torti, F. Stocchi

IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

IRCCS Neuromed, Pozzilli, (IS)

All'origine di fluttuazioni motorie e discinesie ci sono cause farmacocinetiche e farmacodinamiche. In particolare, la levodopa a causa della sua breve emivita determina una stimolazione non costante (pulsatile) dei recettori dopaminergici.

Si ritiene, sulla base di studi sull'animale, che la pulsatilità indotta dall'assunzione del farmaco provochi un'alterazione della funzione dei gangli della base, con modificazioni della plasticità recettoriale, caratterizzate generalmente da fenomeni di tolleranza e sensitivizzazione (reverse tolerance). E' dunque cruciale capire l'importanza del modo di somministrare i farmaci antiparkinsoniani per lo sviluppo delle complicazioni motorie.

Studi su scimmie trattate con MPTP hanno anche dimostrato che la stimolazione pulsatile non fisiologica dei recettori dopaminergici induce cambiamenti a carico dei geni e delle proteine dei neuroni striatali e alterazioni nel firing neuronale dei neuroni efferenti dei gangli della base che potrebbero portare allo sviluppo delle fluttuazioni motorie.

Anche sull'uomo ci sono alcune evidenze dell'efficacia della stimolazione dopaminergica continua nel controllare le fluttuazioni motorie e le discinesie.

Abbiamo dimostrato che l'infusione intraintralesionale continua di levodopa è in grado di migliorare significativamente sia le fluttuazioni motorie sia le discinesie.

Abbiamo quindi condotto uno studio di farmacocinetica per determinare quale potrebbe essere la dose e l'intervallo fra dosi della levodopa orale con e senza l'aggiunta del COMT inibitore entacapone, che possa mimare il profilo plasmatico dell'infusione.

Dimostrato che questo obiettivo è raggiungibile utilizzando levodopa 100/150 mg somministrata ad intervalli di un minimo di 3 ore con l'aggiunta di entacapone, abbiamo progettato questo studio su pazienti con fluttuazioni motorie prevedibili per dimostrare che una stimolazione continua è possibile anche con terapia orale.

Sei pazienti parkinsoniani con fluttuazioni motorie e discinesie sono stati arruolati nello studio.

I pazienti sono stati sottoposti allo studio della farmacocinetica periferica della levodopa durante l'intera giornata con la loro terapia di base.

Quindi alla terapia di base è stato aggiunto entacapone e si è ottimizzata la terapia sino ad ottenere un completo controllo delle fluttuazioni motorie.

Dopo tre mesi i pazienti sono stati sottoposti nuovamente allo studio della farmacocinetica e delle condizioni cliniche (diario ON OFF e valutazione discinesie).

L'aggiunta dell'entacapone e l'aggiustamento delle dosi ha consentito un completo controllo delle fluttuazioni motorie nei pazienti studiati.

Le discinesie non sono aumentate di gravità rispetto al basale.

La farmacocinetica ha mostrato dei livelli alti ma sostanzialmente stabili di levodopa.

DULOXETINA IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON E DEPRESSIONE DEL TONO DELL'UMORE

M. Valente, P. Falcone, P. Giustini, R. Martani, N. Vanacore, G. Meco

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

Background

Un importante e comune sintomo non motorio della malattia di Parkinson (PD) è la depressione, responsabile di una grave disabilità e di un impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti. Il trattamento farmacologico con antidepressivi triciclici o con inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) può determinare effetti collaterali di tipo cognitivo o motorio.

L'antidepressivo duloxetina è stato recentemente introdotto come nuovo inibitore del reuptake della serotonina e della noradrenalina.

L'efficacia della duloxetina è stata dimostrata nella depressione maggiore, con effetto specifico sulla motivazione e trascurabili effetti su funzioni cognitive e psicomotorie.

L'obiettivo di questo studio è di valutare efficacia e sicurezza della duloxetina in pazienti affetti da PD che sviluppano una depressione del tono dell'umore.

Metodi

Gli effetti della duloxetina (60 mg/die) sulla depressione sono stati valutati in 30 pazienti affetti da PD idiopatica.

La severità dei sintomi depressivi è stata valutata mediante la Hamilton Rating Scale for Depression e la Geriatric Rating Scale (GDS); la durata complessiva dello studio, in aperto e prospettico, è stata di 12 settimane.

Risultati

Un miglioramento significativo dei punteggi nelle scale utilizzate è stato osservato dopo 4 settimane di terapia ($p < 0.001$); tale miglioramento si è mantenuto stabile per tutto il periodo dello studio.

Il trattamento con duloxetina è stato interrotto in un solo paziente; un paziente ha riferito sonnolenza, un altro agitazione, si è verificato un caso di ginecomastia; un paziente si è rifiutato di proseguire la terapia per affrontare un intervento di chirurgia oculare.

Nessun paziente ha riferito nausea.

Non ci sono stati significativi cambiamenti dei sintomi motori parkinsoniani o dei dosaggi di levodopa.

Conclusioni

La duloxetina, somministrata per un periodo di dodici settimane, si è mostrata efficace e ben tollerata nei pazienti con PD e depressione di grado moderato-severo.

I risultati di questo studio suggeriscono pertanto che la duloxetina possa rappresentare un'efficace scelta terapeutica nei pazienti con PD e depressione del tono dell'umore.

E' necessario, però, effettuare studi in doppio cieco verso placebo per ulteriori riprove.

REALIZZAZIONE DI UN PROGETTO PER L'INTEGRAZIONE DELLE ATTIVITA' CLINICHE AMBULATORIALI FIORENTINE PER L'ASSISTENZA AL SOGGETTO CON MALATTIA DI PARKINSON

¹ P. Vanni , ⁸ A. Sanquerin ¹ M. Cincotta, ¹ G. Zaccara, ² P. Marini, ² S. Ramat, ³ F. Ammannati, ⁴ G. Masotti, ⁴ M. C. Cavallini, ⁵ B. Salani, ⁶ A. Baroni, ⁸ M. Baccini, ⁷ S. Bandinelli

¹ U.O. Neurologia, AS Firenze

² Clinica Neurologica I - AO Careggi, Firenze

³ U.O di Neurochirurgia AO Careggi, Firenze

⁴ Clinica Geriatrica AO Careggi , Firenze

⁵ U.O Geriatria AO Careggi, Firenze

⁶ PRIM Istituti Riuniti Montedomini e S. Silvestro, Firenze

⁷ U.O Geriatria, AS Firenze

⁸ U.O Riabilitazione, AS Firenze

Il Progetto si è proposto di integrare le attività cliniche ambulatoriali specialistiche ed i servizi riabilitativi allo scopo di razionalizzare un percorso assistenziale per il malato parkinsoniano.

E' stata approntata una cartella clinica e riabilitativa elettronica accessibile a tutte le UU.OO partecipanti ed ai servizi di riabilitazione per l'inserimento dei dati.

I pazienti accedevano al Progetto attraverso una richiesta del medico curante o direttamente inviati dagli specialisti.

I soggetti venivano sottoposti alla valutazione clinica da parte degli specialisti di ciascun centro partecipante che somministravano il MMSE, la scala UPDRS e la valutazione H&Y.

Attraverso la compilazione di una Scheda di Accesso venivano quindi inviati alla sede dell'associazione dei malati che provvedeva ad indicare il servizio di riabilitazione più vicino.

I soggetti pertanto venivano valutati dai fisioterapisti di competenze nei singoli servizi e destinati ad attività di gruppo o individuale.

L'attività di riabilitazione prevedeva tre livelli: il primo applicabile a tutti i pazienti basato su incontri periodici tra malati, familiari e professionisti volti ad informare riguardo all'importanza di incrementare o almeno di mantenere la mobilità nonché di adottare strategie di movimento in situazioni particolari o altri accorgimenti cosiddetti di supporto.

La seconda modalità di intervento specifica ed applicabile a pazienti in fase più avanzata o con bisogni riabilitativi precisi (scala H&Y 2,5 - 4) che prevedeva una fisiochinesiterapia specifica.

Un terzo livello di intervento applicato ai pazienti che necessitavano di trattamento riabilitativo in regime di ricovero o Day Hospital.

Una successiva valutazione clinica e riabilitativa di controllo veniva eseguita alla fine del ciclo riabilitativo.

UN CASO DI SINDROME DISESECUTIVA IN UNA PAZIENTE SOTTOPOSTA AD STN-DBS: FOLLOW-UP DA 0 A 10 MESI

S. Varanese, B. Perfetti, A. Thomas, L. Bonanni, A. D'Andreagiovanni, M. Onofri

*Dipartimento di Oncologia e Neuroscienze, Neurofisiopatologia,
Università "G. D'Annunzio" Chieti - Pescara,
Aging Research Center CeSI, "G. D'Annunzio" University Foundation, Chieti - Pescara*

Obiettivo

Studiare l'effetto della STN-DBS sulle abilità cognitive di una paziente operata, attraverso un'ampia batteria di test, ed in particolare attraverso la somministrazione di una batteria con elevata validità ecologica nella Sindrome Disesecutiva.

Metodi

Una paziente di 65 anni, idonea secondo il protocollo CAPSIT, è stata sottoposta con successo ad STN-DBS, ed è stata valutata dallo stesso neuropsicologo 1 mese prima, 3 mesi e 10 mesi dopo l'intervento, attraverso 2 test di intelligenza (WAIS-R e Culture Fair), una batteria classica (Trail Making Test, Wisconsin Card Sorting Test, Torre di Londra, prove di memoria a breve e lungo termine) e una batteria con elevata validità ecologica nella Sindrome Disesecutiva (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome - BADS).

Risultati

Il QI e la performance cognitiva offerta dalla paziente nelle prove di memoria a breve e lungo termine non hanno subito variazioni nell'arco delle 3 valutazioni.

Le funzioni frontali studiate attraverso la batteria classica sono risultate indenni prima e dopo l'intervento; tuttavia la batteria BADS ha rivelato una Sindrome Disesecutiva di grado moderato, che si esprime soprattutto come incapacità di programmazione, impulsività e comportamento inappropriato in situazioni sociali.

Conclusioni

Come noto da tempo in letteratura (Eslinger & Damasio, 1985), molti tra i test di funzioni esecutive più largamente utilizzati, come il WCST e il TMT, possono essere eseguiti normalmente da pazienti con lesioni frontali conclamate.

I test classici, infatti, hanno struttura rigida, cioè richiedono un limitato coinvolgimento del sistema attentivo per eseguire il singolo compito esecutivo (es. pianificazione, perseverazione ecc), mentre quello che talvolta risulta compromesso nei pazienti è il cosiddetto "sistema supervisore", cioè il controllo delle funzioni esecutive stesse (Burgess & Alderman, 1990), il quale coinvolge più diffusamente il sistema attentivo.

La batteria BADS, con la sua elevata struttura ecologica, supera i limiti dei test molto strutturati nella valutazione del comportamento disesecutivo ed è in grado di predire le difficoltà che possono derivare al paziente dalla sindrome disesecutiva nelle comuni attività della vita quotidiana. L'esame neuropsicologico così condotto ha confermato che la STN-DBS impatta sulla performance cognitiva peggiorando le funzioni legate ai circuiti frontali (working memory e funzioni esecutive), anche in pazienti che non presentano fattori di rischio quali l'età avanzata e la presenza di deficit cognitivi antecedenti all'intervento.

ANALISI DEI MECCANISMI MOLECOLARI DI MORTE NEURONALE INDOTTA DA MUTANTI DI LRRK2

¹ C. Vitale, ^{2,3} C. Crosio, ² G. Sanna, ³ M. T. Carri, ^{2,3} C. Iaccarino, ¹ P. Barone

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

² Dipartimento di Scienze Fisiologiche Biochimiche e Cellulari, Università di Sassari

³ IRCCS Fondazione S. Lucia c/o CERC "Centro Europeo di Ricerca sul Cervello, Roma

Obiettivi

- Comprensione dei meccanismi molecolari di morte neuronale indotti dall'espressione di differenti mutanti della dardarina (LRKK2)
- Analisi del ruolo funzionale dei diversi domini proteici di LRKK2

Materiale e Metodi

Clonaggio di LRRK2: l'RNA totale estratto da cellule umane SH-SY5Y è stato sottoposto ad una reazione di RT-PCR.

Il cDNA completo della dardarina è stato clonato in un vettore di espressione eucariotica pCS2-MTK che presenta 5-myc tag in posizione N-terminale.

Mutanti puntiformi o di delezione della dardarina sono stati generati per PCR utilizzando il QuikChange kit (Stratagene).

Espressione di LRRK2 in linee neuronali: i diversi costrutti generati sono stati transfettati in linee neuronali umane o murine utilizzando il sistema LipofectAMINE Plus reagent (Invitrogen).

Dopo tre ore di incubazione con i cationi lipidici le cellule sono state cresciute per altre 48 ore dopo la trasfezione.

Analisi dell'espressione di LRKK2: l'analisi di espressione della dardarina WT, dei diversi mutanti di LRKK2 e dei differenti subdomini proteici è stata effettuata mediante immunofluorescenza con Ab specifici e mediante Western Blot Analysis secondo i metodi precedentemente descritti in letteratura.

Risultati e Conclusioni

Il cDNA completo di LRRK2 è stato clonato mediante la tecnica dell'RT-PCR.

Successivamente abbiamo generato quattro diversi mutanti puntiformi (R1441C, Y1669C, G2019S, I2020T) precedentemente identificati come responsabili di forme autosomiche dominanti di Malattia di Parkinson (MP).

Il ruolo fisio-patologico di LRRK2 è stato studiato esprimendo i costrutti generati in due diverse linee neuronali. Per ogni mutante di LRKK2 è stata analizzata la localizzazione cellulare e la capacità di indurre morte neuronale.

Per comprendere infine il ruolo funzionale dei diversi domini proteici della proteina abbiamo generato dei mutanti privi rispettivamente dei domini chinasi, LRR e del dominio WD40.

I risultati da noi conseguiti confermano la localizzazione citoplasmatica di LRKK2.

Nessuna delle mutazioni analizzate sembra inoltre alterare la localizzazione citoplasmatica della proteina WT.

L'iper-espressione delle forme mutate di LRRK2 induce morte neuronale secondo meccanismi molecolari di tipo apoptotico.

In particolare in tutte le linee neuronali analizzate la trasfezione dei diversi mutanti di LRKK2 determina condensazione della cromatina e attivazione di caspasi 3 suggerendo un ruolo di primo piano della dardarina nella patogenesi dei processi neurodegenerativi all'origine della MP.

DISTURBI COGNITIVI IN PAZIENTI PARKINSONIANI CON DIAGNOSI DI EPISODIO DEPRESSIVO MAGGIORE

¹ C. Vitale, ¹ G. Santangelo, ¹ M. Ianniciello, ² L. Trojano, ¹ P. Barone, ² D. Grossi

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

² Dipartimento di Psicologia, Seconda Università di Napoli

Introduzione

La depressione è uno dei disturbi neuropsichiatrici più frequenti nella Malattia di Parkinson idiopatica (MPI).

La relazione tra il disturbo depressivo e la presenza di deficit cognitivi nei pazienti con MPI non è stata del tutto chiarita: gli studi finora condotti presentano diversi limiti metodologici che non consentono di formulare delle conclusioni univoche.

Obiettivi

Valutare la possibile relazione tra episodio depressivo maggiore (EDM) e disfunzioni cognitive in pazienti non dementi affetti da MPI.

Metodi

106 pazienti con diagnosi di MPI, sono stati arruolati e sottoposti ad un'intervista basata sui criteri del DSM IV per la diagnosi di EDM.

A ciascun paziente sono state somministrate la Hamilton Depression Scale (HDS) e alla Bech-Rafaelsen Melancholia scale (MES), la Snaith Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) e l'Apathy Evaluation Scale (AES) per valutare la presenza e la gravità di anedonia e apatia rispettivamente. Inoltre tutti i pazienti sono stati sottoposti ai seguenti test neuropsicologici: la Frontal Assessment Battery (FAB), il Test di Stroop, le prove di fluenza verbale semantica (FV-sem) e fonologica (FV-fon) e l'aprassia costruttiva di Milano (AC). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con valori di Mini Mental State Examination (MMSE) < 23.

Risultati

Dei 106 pazienti, 39 (37%) presentavano un EDM (MP+EDM).

Nessuna differenza significativa è emersa tra i due gruppi relativamente alle variabili demografiche. La gravità clinica dei sintomi motori era significativamente più elevata nei pazienti MP+EDM. (H&Y $p=0,038$; UPDRS $p=0,014$).

Questi ultimi risultavano inoltre significativamente più apatici (S-AES $p = 0,017$ e anedonici (SHAPS $p = 0,002$) rispetto ai pazienti non depressi (MP-EDM). Il test "MANCOVA", condotto utilizzando H&Y e UPDRS come covariate, ha mostrato che le prestazioni cognitive del gruppo MP+EDM erano significativamente più deficitarie nella FAB e nell' AC rispetto al gruppo MP-EDM.

Non sono emerse differenze significative nei rimanenti test neuropsicologici effettuati.

Il gruppo MD+EDM è stato ulteriormente diviso in tre sottogruppi: gruppo 1 che rispondeva solo al criterio del DSM IV-umore depresso ($n= 12$); gruppo 2 che rispondeva solo al criterio 2- apatia/anedonia ($n = 4$); gruppo 3 che rispondeva ad entrambi i criteri clinici ($n = 23$).

I risultati preliminari emersi dall'analisi descrittiva hanno evidenziato una maggiore compromissione nella FAB e nella AC all'interno del gruppo 2.

In aggiunta tali pazienti presentavano un punteggio più elevato alla AES rispetto ai pazienti dei rimanenti gruppi e ai pazienti MP-EDM.

Conclusioni

I risultati del presente studio dimostrano che i pazienti MP+EDM presentano deficit neuropsicologici più gravi dei pazienti MD-EDM: la presenza di EDM nella MPi sembra associata ad una maggiore compromissione delle funzioni frontali e delle abilità visuocostruttive.

Inoltre i risultati permettono di ipotizzare che i pazienti MP+EDM che rispondevano solo al criterio 2- apatia/anedonia del DSM IV erano più selettivamente deteriorati nel versante delle funzioni frontali.

REM "SLEEP BEHAVIOUR DISORDER" (RBD) E SOMNILOQUIO NELLA MALATTIA DI PARKINSON: EFFICACIA DI QUETIAPINA

¹ R. Zangaglia, ¹ M. Glorioso, ¹ M. Ossola, ² M. Terzaghi, ¹ S. Cristina, ³ C. Tassorelli, ⁴ E. Martignoni, ⁵ G. Nappi, ¹ C. Pacchetti

¹ UO Parkinson e Disordini del Movimento, IRCCS "C. Mondino", Pavia

² UO Medicina del Sonno, IRCCS "C. Mondino", Pavia

³ Neurologia Riabilitativa, IRCCS "C. Mondino", Pavia

⁴ Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara e Servizio di Neuroriabilitazione e Disordini del Movimento, IRCCS "S. Maugeri", Veruno (NO)

⁵ Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza" IRCCS "C. Mondino", Pavia

Introduzione

Le parasonnie REM e non-REM quali il disturbo comportamentale in sonno REM (RBD) e il sonniloquio hanno una elevata frequenza nei soggetti con Malattia di Parkinson (MP) e alcuni autori hanno ipotizzato un ruolo predittivo di tali disturbi sulla comparsa della MP così come è stato evidenziato uno stretto legame tra RBD e lo sviluppo di psicosi, in particolare di allucinazioni. Ciò potrebbe lasciar supporre che i meccanismi fisiopatogenetici sottesi alla MP, alle allucinazioni vive e alle parasonnie coinvolgano vie comuni.

Dati clinici e di letteratura sottolineano la buona tollerabilità e l'efficacia della quetiapina sui sintomi produttivi quali le allucinazioni vive in soggetti parkinsoniani.

Obiettivo

Lo studio si propone di valutare la possibile efficacia di quetiapina sulle parasonnie quali RBD e sonniloquio.

Pazienti e Metodi

Tra i soggetti con diagnosi di Malattia di Parkinson, secondo i criteri clinici della UK Parkinson's Disease Brain Bank, afferenti all'ambulatorio Parkinson o ricoverati presso l'Unità Parkinson e Disordini del Movimento dell'Istituto Neurologico "C. Mondino" di Pavia nell'anno 2005, sono stati inclusi coloro che presentavano allucinazioni e per i quali era indicato il trattamento con quetiapina.

Tra questi è stato selezionato un sottogruppo composto da coloro che presentavano RBD e sonniloquio secondo i criteri clinici proposti dalla Classificazione Internazionale per i Disturbi del Sonno.

Risultati

Sono stati inclusi 26 pazienti (15 uomini e 11 donne), di età media $71,7 \pm 8,5$ anni e durata di malattia media di $12 \pm 5,3$ anni.

Alla valutazione basale è stata iniziata terapia con quetiapina (dosaggio medio di 105 ± 89 mg die) per la presenza di allucinazioni e/o disturbi paranoidei del pensiero.

Di questi soggetti, 9 presentavano esclusivamente un sonniloquio mentre 17 soggetti soddisfacevano i criteri clinici per RBD.

In tutti casi la presenza di parasonnie era antecedente lo sviluppo delle allucinazioni vive.

Dopo 6 mesi di trattamento, i soggetti che alla valutazione basale presentavano parasonnie non mostravano un miglioramento di tali disturbi; in particolare non si evidenziavano significative riduzioni di frequenza degli episodi notturni né di intensità se non in 2 pazienti in cui si è registrato una riduzione di frequenza degli RBD.

Nessuno dei pazienti ha mostrato una completa remissione delle parasonnie. Inoltre, dei 26 soggetti, 22 hanno riferito un aumento del numero di ore di sonno per notte e una minor frammentazione di questo.

In conclusione la quetiapina non ha mostrato di essere efficace nella terapia dell'RBD e del somniloquio.

Questo dato potrebbe far supporre che i meccanismi fisiopatogenetici sottesi alla genesi delle allucinazioni visive e delle parasonnie siano tra loro differenti probabilmente coinvolgendo sistemi neurotrasmettitoriali diversi.

TERAPIA FARMACOLOGICA NON-DOPAMINERGICA NEL FOLLOW-UP DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A DBS DEL NUCLEO SUBTALAMICO

M. Zibetti, M. Pesare, A. Cinquepalmi, M. Rosso, M. Lanotte, B. Bergamasco, L. Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Introduzione

Nella malattia di Parkinson (MP) la prevalenza di disturbi neuropsichiatrici risulta maggiore rispetto alla popolazione generale di pari età.

Inoltre, i dati della letteratura suggeriscono che la stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleo subtalamico (NST) possa associarsi a modificazioni del tono dell'umore e del comportamento.

La valutazione del consumo di farmaci psicoattivi (ansiolitici, neurolettici, antidepressivi) lungo il follow-up può essere considerata una stima indiretta dei disturbi neuropsichiatrici e fornire informazioni sulla loro evoluzione; inoltre, sono abbastanza noti i meccanismi a breve termine responsabili dell'insorgenza di disturbi neuropsichiatrici, mentre a lungo termine non è ancora chiaro quanto sia dovuto alla progressione dei sintomi non motori della MP piuttosto che alla stimolazione del NST.

Scopo del lavoro è inoltre quello di confrontare il time course dell'assunzione di farmaci psicoattivi con le scale di valutazione dei disturbi neuropsichiatrici.

Materiale e Metodi

Sono stati valutati 48 pazienti consecutivi (19 F, 29 M) di età media $62,7 \pm 5$ anni, affetti da MP in fase avanzata (durata della malattia prima dell'intervento: $17 \pm 3,5$ anni), sottoposti a DBS del NST. I pazienti sono stati valutati nella condizione basale pre-operatoria ed in tre successivi controlli post-operatori dopo 4 mesi, 1 anno e 3 anni.

Risultati

I risultati preliminari indicano che il consumo di farmaci antidepressivi aumenta progressivamente nei primi due controlli e raggiunge la significatività statistica al terzo controllo post-operatorio indicando un aumento a lungo termine della percentuale di pazienti che manifestano una sindrome depressiva.

Al contrario, il consumo di farmaci ansiolitici mostra un time course differente poiché si riduce nel primo controllo per poi tornare ai valori pre-operatori nei controlli successivi.

Il consumo di farmaci neurolettici rimane invece stabile nel primo controllo postoperatorio, si riduce al controllo a un anno ed aumenta poi nel controllo a tre anni indicando, come per la depressione, una probabile evoluzione dei sintomi non motori correlata alla progressione della malattia. Verranno infine presentate le correlazioni di tali dati con le scale di valutazione della depressione, dell'ansia e dei disturbi di personalità.