

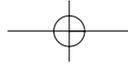
SYNAPTIC PLASTICITY AND THE NEUROBIOLOGICAL BASES OF LEARNING AND MEMORY

Fabio Benfenati

Dipartimento di Neuroscienze e Neurotecnologie, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia e Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Genova.
Togliere il punto

Neurons are specialized for communication and information processing. The specific areas of contact between neurons were named synapses (from the Greek term “tighten together”) by the British physiologist Charles S. Sherrington. In chemical synapses, which account for most if not all mammalian synapses, neurotransmitters are stored in synaptic vesicles within the presynaptic terminal and are released by a process of regulated exocytosis. Neurotransmitter release preferentially occurs at the active zone, a highly specialized area of the presynaptic membrane, and is triggered by depolarization that promotes Ca^{2+} influx through voltage-dependent Ca^{2+} channels. Once secreted, the neurotransmitter rapidly diffuses within the narrow synaptic cleft to reach postsynaptic receptors that bind and transduce it into an electrical and/or metabolic response of the postsynaptic neuron. While neurons can rapidly transmit over long distances only a digital stereotyped signal (the action potential) that cannot be modulated in amplitude, but only in frequency, at the synapse a digital-to-analogic process occurs that makes possible that an identical signal can be transmitted across the synaptic cleft in a highly modulatable fashion (1).

The efficiency of information transfer through the synapse, called “synaptic strength” depends on the complexity of the signal transduction processes including an electrical-to-chemical transduction at the presynaptic level followed by a chemical-to-electrical/metabolic transduction at the postsynaptic level. In other words, an action potential can promote exocytosis of a variable number of synaptic vesicles, each containing a highly reproducible number of neurotransmitter molecules (the neurotransmitter “*quantum*”) and neurotransmitter molecules can be bound by a variable number and type of postsynaptic receptors. Thus, synaptic strength can be regulated by a variety of pre- and post-synaptic events and depends on three factors that can be determined experimentally, namely (i) the number of active release sites “*n*”, corresponding to the number of synaptic vesicles ready for release at the active zone; (ii) the probability “*p*” of each vesicle to undergo fusion at the arrival of the action potential; and (iii) the quantum content “*q*” that depends on both the number of neurotransmitter molecules per vesicle (generally a very constant value) and the number of stimulated receptors on the postsynaptic side. These three parameters are very sensitive to the previous history of the neuron (e.g., previous patterns of stimulation), as well as to intracellular messengers and protein phosphorylation processes at both pre- and post-synaptic sides (1).



SYNAPTIC PLASTICITY AND THE CELLULAR BASES OF MEMORY

After the first gene-driven developmental period, neuronal circuits are continuously modified and shaped by experience (epigenetic development): synaptic connections that are scarcely used become weaker and weaker and eventually disappear, whereas synapses that are heavily used become stronger and stronger and eventually increase in number. As mentioned above, synaptic strength can be finely tuned over a short or even a long time scale by a combination of factors including previous activity of the network, generation of second messengers, functional changes in pre- and post-synaptic proteins as well as regulation of the expression of genes implicated in growth, survival and synaptic transmission. This results in changes in the efficiency of synaptic transmission, that can last from fraction of seconds to minutes in case of short-term synaptic plasticity (including paired-pulse facilitation or depression, augmentation, depression, post-tetanic potentiation) to hours, days and months in case of long-term synaptic plasticity (long-term potentiation, long-term depression). These changes deeply affect the processing carried out between input and output information and, ultimately, shape the flow of information within the neural network. Thus, the physical structure of memory traces could be an activity-dependent synaptic plasticity.

Two major types of memory exist, one for skills and one for knowledge. The first one refers to information storage to perform various reflexive or perceptual tasks is also referred to as non-declarative or implicit memory because it is recalled unconsciously. When we use implicit memory, we act automatically and we are not aware of being recalling memory traces. Implicit memory is a heterogeneous collection of memory functions and types of learned behaviours such as reflexive learning (sensitization, habituation), classical conditioning, fear conditioning, procedural memory (for skills and habits) and priming (the recall of words or objects from a previous unconscious exposure to them).

The second form of memory, called declarative or explicit memory because it is recalled by a deliberate and conscious effort, concerns factual knowledge of persons, things, notions and places. Declarative memory can be further classified as episodic or autobiographic memory and semantic memory. Episodic memory allows us to remember personal events and experience and, being a link between what we are and what we have been, gives us the sense of our individuality. On the other hand, semantic memory is a sort of public memory for facts and notions, be they general or autobiographical. Often, over time, autobiographical memory shades into semantic memory so that the experience of an event is remembered as the simple occurrence of such event (1,2).

Neuropsychological studies on neurological patients, mainly pioneered by Brenda Millner with the famous H.M. case, have shown that the multiple memory systems involve distinct brain areas and exhibit distinctive features. Thus, explicit memory



needs an intact medial temporal lobe (hippocampus), while implicit memory systems are integrated at various levels in the central nervous system including reflex pathways, striatum, cerebellum, amygdala and neocortex. Moreover, the kinetics of the learning phase, consolidation and recall of memories are quite different. Implicit memory, such as learning to ride a bike, takes time and many attempts to build up, while explicit memory, such as learning a page of history or a telephone number, is more immediate and implies a smaller effort. However, while explicit memory fades relatively rapidly in the absence of recall and refreshing, implicit memory is much more robust and may last for all our life even in the absence of further practice (1).

FROM SHORT- TO LONG-TERM MEMORIES: MEMORY CONSOLIDATION, FORGETFULNESS AND RECALL

Learning induces cellular and molecular changes that facilitate or impair communication among neurons and are fundamental for memory storage. If learning brings about changes in “synaptic strength” within neuronal circuits, the persistence of these changes represents the way memories are stored. Short-term memory is believed to involve only functional changes in pre-existing neuronal networks mediated by a fine tuning of multiple intracellular signal transductions systems. These short-lived changes can undergo either of two processes: either fade out with time (forgetfulness) or be reinforced and transformed into long-term memory by a process called memory consolidation. Forgetfulness is at least as important as consolidation. Since a minimal part of what we perceive is useful, the brain needs a mechanism to prevent itself from being burdened by negligible information. To be consolidated, functional changes have to be followed by gene transcription and protein synthesis that produce permanent phenotypic changes in the neuron associated with structural rearrangements in neuronal networks. Thus, consolidation of memories is abolished by mRNA and protein synthesis inhibitors. Consolidation is not a high fidelity process: stored memories gradually change and fade with time and only the most relevant and useful aspects are retained over time (1,2).

The processes involved in short-term memory include: (i) changes in the excitation-secretion coupling at the presynaptic level promoted by changes in channel conductances due to phosphorylation and Ca^{2+} influx; (ii) Ca^{2+} influx at the postsynaptic level through NMDA glutamate receptors by Ca^{2+} /calmodulin kinases, protein kinase C and tyrosine kinases promoting phosphorylation of neurotransmitter receptors and generation of retrograde messengers (such as nitric oxide and arachidonic acid) that reach the presynaptic terminal and increase neurotransmitter release in response to action potentials. The activation of the molecules involved in these signalling pathways can last for minutes and thereby represent a sort of short-term

“molecular memory” (3-5). Notably, all reactions mediated by phosphorylation typically have half-lives that depend on the kinetics of dephosphorylation by protein phosphatases. A very important role in the establishment of short-term memories is played by the balance between Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII), a key enzyme in synaptic plasticity at both pre- and post-synaptic levels, and protein phosphatase 1 (PP1). Upon Ca^{2+} influx during training, CaMKII undergoes an autophosphorylation reaction that transforms it into a constitutively activated kinase. The “switched-on” CaMKII, however, is returned to the resting state by PP1 that thereby has an inhibitory effect on learning. Thus, the antagonistic interactions between CaMKII and PP1 represent a push-pull system that plays a fundamental role during learning as well as in the delicate balance between maintaining and forgetting stored memories (4-6).

These purely functional changes cannot survive for long times in the absence of a structural rearrangement of the neurons participating in the modulated synapse. The sustained activation of the same pathways promotes memory consolidation by affecting the gene transcription and translation. Sustained stimulation leads to persistent activation of the protein kinase A (PKA) and MAP kinase Erk (MAPK) pathways. In turn, PKA phosphorylates and activates the transcriptional activator CREB1a, whereas MAPK phosphorylates and inactivates the transcriptional repressor CREB2. The CREB family of transcription regulators is highly conserved across evolution and represents the major switch involved in the transformation of short-term memory into long-term memory. The CREB target genes, whose transcription is regulated during consolidation, include a set of immediate-early genes (such as *C/EBP* or *zif268*) that affect transcription of downstream genes. This results in changes, both increase and decreases, in the expression of an array of proteins involved in protein synthesis, axon growth, synaptic structure and function (1,7,8). When synaptic strength has to be permanently potentiated, ribosomal proteins, neurotrophins, Ca^{2+} -binding proteins, proteins involved in the exo-endocytotic cycle of synaptic vesicles and neurotransmitter receptors become upregulated, whereas cell adhesion molecules that usually maintain synaptic stability become downregulated. These specific changes in protein expression favour growth of terminal axon branches and establishments of novel synaptic contacts. Opposite phenomena are believed to occur in case of long-term depression of synaptic strength, favouring a decrease in the number of synaptic connections and/or a decreased activity of the existing synapses.

MOLECULAR MECHANISMS OF IMPLICIT MEMORY

As the simplest paradigms of implicit memory are elementary form of non-associative and associative behaviours present in primitive animals, they were very effective

tively studied in molluscs, particularly the sea snail *Aplysia californica*, that has a very simple central nervous system made by a few thousands neurons (about 15000-20000 in *Aplysia*) as compared to the high complexity of mammalian brain (about 10^{11} - 10^{12} neurons in the human brain). *Aplysia* is able to learn very peculiar behaviours that, upon practice, can be consolidated into long-term memories. The animal learns to respond progressively more weakly to repeated innocuous stimuli (e.g. a light tactile stimulus), a behaviour called *habituation*, and to reinforce the response to repeated noxious stimuli (e.g. a painful electrical shock), a behaviour known as *sensitization*. In both cases, the synaptic efficiency in the integration centre of a sensory-motor reflex is changed by experience, leading to an increased response of the reflex in the case of sensitization or in a reflex inhibition in the case of habituation. Both changes are integrated at the presynaptic level, mediated by changes in the Ca^{2+} influx in response to the action potential. In habituation, Ca^{2+} influx is decreased into the sensory neuron terminal and the release of the neurotransmitter glutamate is accordingly decreased (synaptic depression). In sensitization, on the contrary, the activity of a facilitating serotonergic interneuron increases cyclic AMP concentration into the sensory neuron terminal, leading to PKA activation, phosphorylation of a potassium channel, lengthening of the depolarization evoked by the action potential and larger influx of Ca^{2+} increased glutamate release (synaptic potentiation). It is noteworthy that these two opposite forms of learning are associated with opposite changes in synaptic strength at the same integration centre of a somatic reflex arc (1).

Aplysia also exhibits a more complex form of associative learning, typical of higher animals, known as classical conditioning. In this learning paradigm, the beast is given a strong and painful unconditioned stimulus (that if administered alone would produce sensitization) in association with a weak, innocuous, conditioned stimulus (that if administered alone would produce habituation). Following the repeated pairing of these two stimuli over the trials, the animal learns to associate the two stimuli and to react to the isolated conditioned stimulus with an enhanced response (greater than sensitization to the noxious stimulus). The classical conditioning is reflected in the neural circuitry as a greatly enhanced synaptic strength of the input connections between the sensory neuron and the motor neuron. At variance with non-conditioned learning, this potentiation involves both presynaptic and postsynaptic mechanisms. The coincidence of the two stimuli is revealed by specific coincidence detectors located on both sides of the synapse. At the presynaptic level, the coincidence detector is adenylyl cyclase whose response to G protein-mediated activation is potentiated by Ca^{2+} /calmodulin binding following the increase in Ca^{2+} influx promoted by the activation of the conditioned pathway. On the postsynaptic side, the coincidence detector is the ligand- and voltage-operated glutamate NMDA receptor. This Ca^{2+} channel cannot be opened by glutamate alone because, when the

postsynaptic neuron is in the resting state, the channel is blocked by Mg^{2+} ions. However, when glutamate release is associated with postsynaptic depolarization, as it happens when the conditioned stimulus is paired with the unconditioned one, the Mg^{2+} block is removed and the channel can open. Under these conditions, Ca^{2+} influx triggers signal transduction cascades leading to activation of protein kinases, phosphorylation of receptors and activation of multiple enzyme cascades (1,4). This simple model also tells us that in all forms of memories involving association among events, the key mechanism is a coincidence detector, i.e. a signal transducer that requires the convergence of at least two distinct input stimuli (e.g. G protein activation plus Ca^{2+} /calmodulin stimulation for adenylyl cyclase or glutamate release plus postsynaptic depolarization for NMDA glutamate receptors).

MOLECULAR MECHANISMS OF EXPLICIT MEMORY

The studies on the mechanisms involved in explicit memory are more complex, as explicit memory involves a conscious recall and the integration of multiple sensory inputs. Thus, these studies are not feasible in invertebrates and lower vertebrates and require the complexity of the mammalian nervous system. Studies addressing the molecular mechanisms of such explicit memory in mammals profited by the possibility of manipulating the mouse genome by knocking out or overexpressing single proteins in the brain or in specific neuronal populations, studying synaptic plasticity at network level (e.g. in hippocampal slices) and evaluating explicit memory by behavioural tests for spatial memory and object recognition. In the mouse (and man), the brain area that plays a central role in this type of conscious learning is the hippocampus. Direct experimental evidence proves the involvement of hippocampus in all kinds of explicit memory, and particularly in spatial memory. The case of H.M., in which the patient lost after hippocampectomy the possibility of acquiring new conscious memories, as well as functional MRI studies, demonstrating an activation of the medial temporal lobe in all tasks in which the subject memorize a map or mentally rehearse an itinerary, indicate the importance of the hippocampus in various forms of conscious memory. Moreover, studies in rodent hippocampus have revealed the existence of "*place cells*", whose firing is primarily controlled by the position of the individual and by distant visual cues, that create an internal representation of the animal's location with respect to the surrounding environment. Finally, the hippocampus exhibits the most known and extensively studied form of synaptic plasticity, namely long-term potentiation (LTP) (1,10).

A large amount of studies demonstrated that LTP is indeed a valid model of "memory storage": hippocampal LTP can be induced by animal experience and, conversely, conscious learning is impaired under conditions in which LTP is impaired or

abolished. LTP has all the features required to be the cellular mechanism of explicit memory as it is associative in nature, is triggered by the coincidence of events and can be activated by endogenous patterns of electrical activity (e.g. the θ rhythm). The molecular mechanisms that mediate the generation of hippocampal LTP are surprisingly conserved across evolution and are closely similar to the mechanisms of associative learning identified in invertebrates. Thus, both pre- and post-synaptic mechanisms participate in the early phase of LTP expression, with a coincidence detector represented in most cases by NMDA glutamate receptors that trigger activation of multiple kinase pathways, including CaMKII, and generation of retrograde messengers. Moreover, the late phase of LTP involves CREB activation and regulation of transcription of the CREB target genes and is blocked by drugs inhibiting protein and/or mRNA synthesis (9,10).

Memory needs time to be stabilized in the hippocampus before the final storage. In fact, LTP induced by an experience is inhibited by a novel experience administered soon (within 1 hour) after the first one, whereas an LTP established for more than 1 hour is immune to this reversal mechanism. These observations suggest that the critical event in determining the retention of information may consist in the stabilization of the potentiated hippocampal synapses in order to resist to LTP reversal upon new information (10). Although hippocampus is fundamental to acquire new memories, it appears to be dispensable after the memory has been fully consolidated. In fact, although the patient H.M. was totally unable to build up new memories, he was still able to remember his past life preceding the bilateral ablation of the hippocampi. This indicates that permanent memories are distributed among different cortical regions according to the various perceptual features and that these various aspects are linked so that, upon recall, the different components of a memory are bound together to reproduce the memory in its integrity. This process appears to be time-dependent and hippocampus is still necessary to bind together the components of recent memories, whereas more remote explicit memories can be recalled independently of the hippocampus as the connections between cortical representation strengthen.

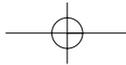
CONCLUSIONS

In conclusion, all the experimental evidence, both direct and indirect, indicate that: (i) all forms of memory from the simplest to the most complex ones, are encoded as plastic changes in synaptic connections sharing a common molecular alphabet and (ii) notwithstanding the differences between implicit and explicit memory systems and the distinct brain areas involved, the cellular and molecular mechanisms are closely similar and appear to utilize elements of a common genetic program. It is clear that memory is not just an ability to store information, but is the essence of our

beings, the basis of our individuality and our consciousness. Although the various forms of learning and memory they become more and more complex with evolution, they keep sharing common cellular mechanisms of neural plasticity.

REFERENCES

1. Kandel ER, Pittenger C. The past, the future and the biology of memory storage. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1999; 354: 2027-2052.
2. Silva AJ, Josselyn SA. The molecules of forgetfulness. *Nature* 2002; 418: 929-930.
3. Greengard P., Valtorta F., Czernik A.J., Benfenati F. Synaptic vesicle phosphoproteins and regulation of synaptic function. *Science* 1993; 259: 780-785.
4. Elgersma Y, Silva AJ. Molecular mechanisms of synaptic plasticity and memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1999; 9: 209-213.
5. Abel T, Lattal KM. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2001;11: 180-187.
6. Genoux D, Haditsch U, Knobloch M, Michalon A, Storm D, Mansuy IM. Protein phosphatase 1 is a molecular constraint on learning and memory. *Nature* 2002; 418: 970-975.
7. Alberini CM. Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends Neurosci.* 2005;28: 51-56.
8. Bozon B, Kelly A, Josselyn SA, Silva AJ, Davis S, Laroche S. MAPK, CREB and zif268 are all required for the consolidation of recognition memory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2003; 358: 805-814.
9. Moser EI, Paulsen O. New excitement in cognitive space: between place cells and spatial memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2001;11: 745-751.
10. Miller S, Mayford M. Cellular and molecular mechanisms of memory: the LTP connection. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1999; 9: 333-337.



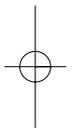
DOPAMINA E PIACERE

Gaetano Di Chiara

Dipartimento di Tossicologia , Università di Cagliari, Cagliari

Introduzione

L'idea che la dopamina (DA) costituisca la quintessenza, il mediatore centrale del piacere, sia naturale che artificiale, è molto radicata non solo nella letteratura scientifica ma anche nella stampa non specializzata. Per esempio, che la DA sia alla base dell'innamoramento non lo si legge solo nelle rubriche di posta del cuore ma anche negli scritti di insigni ricercatori (1). In realtà, l'ipotesi che la DA sia il substrato di tutti i piaceri, da quello del cibo a quello delle sostanze d'abuso, è alla base della teoria dell'anedonia, formulata alla fine degli anni '70 da Roy Wise (2). Secondo Wise, i farmaci antagonisti dei recettori alla DA, i neurolettici, producono i loro effetti inibitori sul comportamento motivato (comportamento operante) interferendo con le proprietà gratificanti degli stimoli che rinforzano il comportamento. Secondo Wise il blocco della trasmissione DA equivale all'estinzione. I soggetti trattati con neurolettici smettono di rispondere per ottenere un rinforzo (acqua, cibo, droga, ICSS) non a causa di un impedimento motorio ma perché il neurolettico ha tolto al rinforzo la capacità di produrre gratificazione (reward). La teoria di Wise era rivoluzionaria in quanto attribuiva alla DA un ruolo diverso da quello extrapiramidale, un ruolo di natura affettiva (appetitiva) piuttosto che motoria. Questa teoria è stata applicata non solo al comportamento motivato normale ma anche alla sua patologia, come la dipendenza da farmaci e sostanze. Secondo Wise, la dipendenza da sostanze è il risultato di un abnorme effetto gratificante delle sostanze d'abuso, mediato dai loro effetti dopaminergici, in soggetti predisposti. Quest'ipotesi ha ricevuto una puntuale conferma a partire dalla seconda metà degli anni '80, con l'avvento della microdialisi cerebrale e poi della PET. Con queste tecniche si è potuto dimostrare negli animali prima e vari anni dopo nell'uomo, che tutte le sostanze d'abuso stimolano la trasmissione dopaminergica preferenzialmente nelle aree limbiche dello striato (3). L'osservazione che circa il 3% dei parkinsoniani diventa dipendente e abusa dei DA agonisti e della stessa L-DOPA costituisce un'ulteriore evidenza a favore dell'ipotesi di Wise. Nonostante ciò, la teoria dell'anedonia è stata aspramente criticata e fu modificata dallo stesso Wise. Al di là del fatto che sia giusta o sbagliata, la teoria dell'anedonia è stata particolarmente feconda, dato che ha ispirato un'enorme mole di studi volti a provarne o a confutarne l'assunto. Attualmente si preferisce parlare di un ruolo incentivo-motivazionale della DA e di una forma di piacere associata all'aspettativa della gratificazione, all'euforia e all'esaltazione che ad essa si associano, più che alla gratificazione vera e propria, legata, quest'ultima,



alla fase consumatoria del comportamento motivato (3). Tuttavia, per dirla con Don Giovanni, non è detto che la consumazione sia più gratificante dell'aspettativa. Questo potrebbe spiegare la proprietà delle droghe e degli stessi agonisti della DA di agire come stimoli di rinforzo del comportamento e di produrre, in soggetti predisposti geneticamente, abuso.

La teoria dell'anedonia

Nel 1978 Wise e coll (2) riportavano l'osservazione che il pimozide, un antagonista specifico dei recettori dopaminergici, modifica il comportamento di ratti allenati a premere una leva per ottenere il cibo. In questo paradigma il cibo è il rinforzo positivo che mantiene l'emissione della risposta, la pressione della leva. Se la risposta non è seguita dalla presentazione del rinforzo la risposta diminuisce fino a estinguersi.

Negli esperimenti di Wise il pretrattamento con pimozide in un paradigma di risposta operante a rapporto fisso, nel quale ogni serie di risposte era rinforzata dalla presentazione di cibo, produceva un lento ma progressivo deterioramento della risposta nel corso di ciascuna sessione fino ad una totale cessazione della risposta. Dopo un'adeguato intervallo di tempo durante il quale il soggetto veniva trasferito ad altro ambiente, la riesposizione al condizionamento operante era in grado di ripristinare la risposta che tuttavia riprendeva a deteriorarsi nel corso della sessione fino a cessare del tutto. Questo effetto del pimozide era fenomenologicamente simile a quello dell'estinzione, cioè alla interruzione della presentazione del cibo. Se il deterioramento della risposta fosse stato il risultato di un disturbo o di un'incapacità di natura motoria si sarebbe dovuta instaurare fin dall'inizio della sessione e non solo dopo che il soggetto aveva avuto la possibilità di consumare il cibo e sperimentarne gli effetti gratificanti. Così Wise concluse che il pimozide eliminava le proprietà gratificanti del cibo e, essendo il pimozide un antagonista della DA, che la DA ne mediava gli effetti gratificanti.

Presto però, solo un anno dopo, utilizzando un paradigma operante ad intervallo variabile, nel quale l'animale, sulla base della precedente esperienza, emette una serie di risposte in previsione della presentazione del cibo, lo stesso Wise (2) e Phillips e Fibiger (4) osservarono che il pimozide riduceva la risposta fin dall'inizio della sessione e ancora prima che il soggetto ricevesse il primo rinforzo. Di queste osservazioni i due gruppi diedero un'interpretazione diametralmente opposta: secondo Wise il pimozide bloccava le proprietà incentive di stimoli condizionati predittivi della presentazione del rinforzo primario mentre secondo Phillips e Fibiger (4) il pimozide interferiva semplicemente con l'espressione motoria del comportamento. Alla luce di queste osservazioni, Wise (2), modificò la teoria dell'anedonia nel senso che la DA, non solo mediava gli effetti gratificanti dei rinforzi primari, cioè di stimoli dotati di intrinseche proprietà gratificanti, come il cibo, le dro-

ghe, l'ICSS (intracranial self stimulation), ma anche di stimoli sensoriali condizionati (visivi, uditivi, tattili, olfattivi etc), di per sé neutri da un punto di vista affettivo, ma che derivano le loro proprietà gratificanti dal fatto di essere predittivi di rinforzi primari.

Dalla motivazione all'azione: il nucleo accumbens

Nel 1980 Mogenson e coll (5), sulla base degli effetti della manipolazione sperimentale di specifiche aree cerebrali sul comportamento del ratto, ipotizzò che il n. accumbens del setto, che fa parte dello striato ventrale, fosse necessario per l'espressione motoria della motivazione, cioè per la sua trasduzione in azione.

Dato che il n. accumbens è altrettanto ricco di DA del caudato-putamen, l'ipotesi di Mogenson indirettamente implicava la DA in questa funzione. Gli effetti inibitori dei neurolettici sul comportamento motivato e, viceversa, gli effetti stimolanti delle droghe come l'amfetamina, la cocaina e gli agonisti della DA, venivano così attribuiti ad un ruolo permissivo/amplificatore della DA sull'impatto comportamentale di stimoli provvisti di contenuto motivazionale e non, come ipotizzato da Wise, alla sua capacità di mediare le loro proprietà gratificanti. L'ipotesi di Mogenson precorre così l'ipotesi incentivo-motivazionale (6) della DA.

L'ipotesi incentivo-motivazionale

Nel 1989 Berridge e coll (6) sottoponevano a test la teoria dell'anedonia utilizzando un paradigma di reattività al gusto. In questo paradigma si utilizzano come indice delle proprietà gratificanti o avversive di un cibo, tipiche reazioni comportamentali ben conservate nei mammiferi, da quelli situati più in basso nella scala filogenetica, come i roditori, ai più elevati, come i primati e l'uomo. In contrasto con la previsione della teoria di Wise, la lesione dei neuroni DA con 6-OHDA non modificava le reazioni comportamentali a cibi appetitivi (zucchero) o avversivi (chinino). Risultati simili furono ottenuti dallo stesso gruppo bloccando acutamente la trasmissione DA con antagonisti recettoriali. Sulla base di queste osservazioni Berridge e coll (6) conclusero, in contrasto con la teoria dell'anedonia, che la DA non media le proprietà gratificanti (edoniche) del cibo. Allo scopo di spiegare la proprietà dei neurolettici di deteriorare le proprietà di rinforzo degli stimoli appetitivi, Berridge e coll (6) ipotizzarono che questi farmaci agiscono sulle proprietà incentivo-motivazionali degli stimoli. Quest'ipotesi era già stata fatta da Wise (2) allo scopo di spiegare la capacità del pimozide di deteriorare la risposta operante indipendentemente dalla presentazione del rinforzo primario. Tuttavia, Wise (2) aveva legato questo effetto alle proprietà gratificanti dei rinforzi secondari. Berridge e Robinson (7), al contrario, attribuivano

due distinte proprietà ai rinforzi, quella di attribuire salienza incentiva allo stimolo, abilitandolo all'emissione di risposte di approccio e contatto con lo stimolo o di comportamenti strumentali alla sua presentazione (wanting) e quella di produrre piacere (liking). Secondo Berridge e Robinson (7) la DA medierebbe il 'wanting' ma non il 'liking'. Dato che queste due proprietà si riferiscono sia agli stimoli incentivi primari che a quelli secondari, Berridge e Robinson (7) escludono che la DA abbia un ruolo nelle proprietà gratificanti dei rinforzi in generale, siano essi primari (non condizionati) o secondari (condizionati). Questo schema potrebbe essere valido per il comportamento motivato da stimoli naturali (cibo, sesso etc) per i quali si può distinguere, secondo Konorsky (8), una fase preparatoria ed una fase consumatoria, caratterizzate da specifici stimoli e modalità comportamentali (vedi Neurobiologia del piacere). In questo caso il 'wanting' si riferisce alla prima ed il 'liking' alla seconda. Nel comportamento strumentale il 'wanting' potrebbe riferirsi alla risposta operante ed il 'liking' alla consumazione del cibo. La situazione si complica nel caso di farmaci e sostanze d'abuso. In questo caso infatti gli effetti edonici del farmaco, a differenza di quelli edonici del cibo (liking), sono dipendenti dalla DA. Gli effetti edonici dei farmaci sono infatti di natura diversa rispetto a quelli del cibo ed agli stimoli gratificanti naturali. Per questo, nel caso dei farmaci psicostimolanti e dei DA agonisti non è possibile distinguere tra 'liking' e 'wanting'.

Neurobiologia del piacere

Il piacere (edonia) è un aspetto fondamentale del comportamento motivato di organismi altamente evoluti come i mammiferi. Nei mammiferi non umani il piacere fornisce l'incentivo all'azione e la stessa motivazione finale del comportamento. Così, il comportamento motivato viene radicalmente compromesso da manipolazioni sperimentali che riducono la capacità di provare piacere o il valore edonico degli stimoli gratificanti.

Il fatto che piacere sia il fine ultimo del comportamento individuale non vuol dire che lo sia anche dal punto di vista biologico. Secondo la teoria dell'evoluzione, le specie e gli organismi che le costituiscono esistono in quanto sono in grado di adattarsi all'ambiente che le circonda; quest'adattamento avviene attraverso la selezione naturale degli individui più adeguati all'ambiente, che così trasmettono alla propria progenie le loro caratteristiche genetiche favorevoli.

In questo quadro naturalistico il piacere si può vedere come un dispositivo biologico frutto della selezione naturale e come tale volto a favorire la sopravvivenza e l'adattamento all'ambiente. Un'analisi fenomenologica del piacere conferma questa ipotesi.

Il piacere è associato a ciascuna delle fasi, preparatoria e consumatoria, nelle quali si distingue tradizionalmente il comportamento motivato da stimoli gratificanti

(8). Nella fase preparatoria l'organismo mette in atto comportamenti flessibili e generici di ricerca e di approccio comuni ai più diversi stimoli (cibo, acqua, sesso, madre, figlio, caldo etc); nella fase consumatoria il comportamento si esprime invece secondo rigidi schemi specificamente legati alla natura dello stimolo. Così, mentre nella fase appetitiva la ricerca e l'approccio del cibo non sarà diversa da quella della ricerca di un partner sessuale, la fase consumatoria consisterà in attività diverse e specifiche come il mangiare o il copulare a seconda che si tratti di cibo o di partner sessuale.

Ciascuna fase del comportamento motivato è piacevole ma la natura del piacere ad essa associato è diversa. Nella fase appetitiva il piacere consiste in uno stato di euforia e di eccitazione che rinforza e sostiene il comportamento di ricerca e di approccio all'oggetto del desiderio. Questo tipo di piacere ('state hedonia', stato edonico) (3) è uno stato affettivo o emotivo che fa parte dell'eccitazione motivazionale (incentive arousal) caratteristica della fase appetitiva. In questa fase il comportamento è guidato da stimoli distali che vengono percepiti attraverso modalità sensoriali che non comportano una diretta interazione con l'oggetto del desiderio (olfatto, vista, udito, percezione ultrasonica) il cui significato è spesso acquisito attraverso l'associazione con stimoli che utilizzano modalità sensoriali prossimali (tatto, gusto, percezione termica, stimolazione erogena etc) e che fanno invece parte della fase consumatoria. Così, un profumo, un suono o un'immagine, di per sé neutre, diventano significative e capaci di attrarre l'attenzione e guidare il comportamento se sono state associate in maniera predittiva ad uno stimolo consumatorio capace di dare piacere.

Questi stimoli producono un piacere di tipo sensoriale (sensory hedonia) (3) che non è frutto di apprendimento ma è innato dato che l'organismo è geneticamente predisposto ad interpretarli come piacevoli in quanto utili alla sopravvivenza del singolo e della specie. Così, la capacità di provare piacere in risposta al gusto dello zucchero è innata perché il suo consumo produce equivalenti calorici; la capacità di provare piacere attraverso l'accoppiamento è innata perché questo comportamento è essenziale alla conservazione della specie; la repulsione (avversione) al gusto del chinino e degli alcaloidi in generale è innata perché queste sostanze naturali sono tossiche.

Dunque, il piacere motivazionale, il piacere del desiderio, connesso alla ricerca, alla pregustazione e all'anticipazione della soddisfazione consumatoria è uno stato edonico spesso appreso attraverso un condizionamento pavloviano mentre la soddisfazione consumatoria è il piacere primario, acquisito dalla specie attraverso la selezione naturale e quindi, per il singolo, innato.

Il fatto che le proprietà motivazionali degli stimoli primari siano innate non vuol dire che siano immutabili; al contrario, uno stimolo gustativo positivo può cambiare addirittura valenza, diventando avversivo, per essere stato condizionato a stati viscerali avversivi (nausea, vomito). Così, può bastare una singola associazione con

uno stato di nausea per sviluppare un'avversione condizionata al più appetitoso dei gusti. Perciò, l'apprendimento permette di trasferire le proprietà motivazionali di uno stimolo primario agli stimoli secondari più diversi o addirittura di cambiarne il segno. In tal modo le proprietà motivazionali del piacere possono essere reindirizzate ed eventualmente sublimare in attività del tutto eterologhe rispetto agli stimoli primari cui esso è biologicamente associato.

Così il piacere fornisce, attraverso le sue proprietà motivazionali, uno strumento flessibile per adattare il comportamento alle necessità di un ambiente in continuo divenire. Per esempio, è evidente che nella società di quel primate evoluto che è l'uomo le proprietà motivazionali del piacere sono state reindirizzate verso attività diverse da quelle primordiali dei primati meno evoluti dai quali l'uomo verosimilmente discende. Tuttavia è sempre il piacere a conferire proprietà gratificanti a quegli stimoli, risposte o situazioni cui l'uomo attribuisce valore essenziale per la sopravvivenza in quell'ambiente del tutto nuovo e peculiare, la Società degli Uomini, che egli stesso si è dato.

Dunque, il piacere non è un'optional ma uno strumento fondamentale di adattamento delle specie all'ambiente e dell'efficienza degli organismi biologici.

Aree del piacere

Il piacere è un aspetto dell'emotività e dell'affettività e come tale dipende dall'attività distribuita di un insieme di aree cerebrali e di una complessa rete di neuroni. Proprio a causa della sua natura emotiva, il piacere, anche quello più 'cerebrale' o 'di testa', coinvolge il sistema nervoso autonomo. Il piacere, sia quello appetitivo o del desiderio che quello consumatorio o della soddisfazione comportano inevitabilmente un 'movimento' dei 'visceri', siano essi lo stomaco e l'intestino, il cuore ed i vasi, le ghiandole sudoripare o le ghiandole cortico-surrenaliche.

Le proprietà motivazionali del piacere dipendono dall'attività di aree cerebrali topograficamente vicine a quelle da cui dipendono comportamenti primordiali legati alla sopravvivenza del singolo e della specie, come il comportamento alimentare, sessuale, predatorio, materno etc. Queste aree sono localizzate nella parte più mediale e ventrale del cervello. Dato che nei mammiferi ciascun emisfero cerebrale si è sviluppato in direzione ventro-dorsale e medio-laterale, la localizzazione ventro-mediale delle aree che mediano le proprietà motivazionali del piacere tradisce la loro origine precoce nel corso dell'evoluzione. Infatti queste aree sono integralmente presenti e conservate a partire dai mammiferi macrosomatici meno evoluti, i roditori, che dipendono essenzialmente dall'olfatto per la sopravvivenza, fino ai primati, uomo compreso. Queste aree sono la shell del nucleo accumbens del setto ed un complesso di nuclei (il nucleo centrale dell'amigdala, il nucleo del letto della stria terminale, la substantia innominata) tradizionalmente considerati parte del sistema limbico e riclassificati e raggruppati da Heimer e coll (9) a costituire la cosiddetta 'amigdala estesa'.

Queste aree sono interconnesse da una parte con i centri del sistema nervoso autonomo localizzati nel tronco cerebrale (mesencefalo, ponte, bulbo) da cui dipendo-

no i 'movimenti' dei visceri e con i centri ipotalamici che controllano l'omeostasi termica e metabolica e dall'altra con aree sottocorticali (pallido ventrale) che, per l'intermezzo del talamo, proiettano ad aree corticali prefrontali medio-ventrali (corteccia orbitofrontale, infralimbica e prefrontale) importanti per la valutazione e utilizzazione a fini esecutivi del valore edonico e incentivo- motivazionale degli stimoli.

Ruolo della dopamina

L'insieme del nucleo accumbens shell e dell'amigdala estesa, pur nella diversità delle sue aree, ha una caratteristica unitaria che accomuna e lega tra di loro i suoi componenti : il fatto di essere densamente innervato da neuroni che utilizzano la DA come neurotrasmettitore i cui corpi cellulari sono localizzati nell'area ventrale tegmentale del mesencefalo (VTA).

La dopamina della shell del n.accumbens viene liberata da stimoli naturali nuovi e salienti, come un odore o un gusto nuovo e particolarmente buono. Per esempio, l'odore ed il sapore dei Fonzie's, uno *snack food* costituito da un impasto di farina di mais , grassi idrogenati, formaggio e sale, stimola la liberazione di dopamina nella shell del n.accumbens ma questa risposta va incontro ad abitudine dopo una singola esposizione allo stimolo. Simili risposte sono state ottenute dopo la somministrazione intraorale di una soluzione acquosa di cioccolato dolce. Tutti i farmaci e le sostanze d'abuso che inducono dipendenza , e gli psicostimolanti in particolare, aumentano con vari meccanismi la trasmissione dopaminergica nella shell del n. accumbens. Studi sperimentali di manipolazione farmacologica della trasmissione dopaminergica dimostrano che questa proprietà è fondamentale per la capacità di questi farmaci e sostanze di dare piacere e di agire da rinforzo del comportamento strumentale. In pratica, tutti i farmaci d'abuso producono piacere e dipendono per questa proprietà dalla capacità di stimolare la trasmissione dopaminergica nella shell del n. accumbens.

Ma quale tipo di piacere sono in grado di dare i farmaci e le sostanze d'abuso?

Studi sperimentali negli animali e studi di brain imaging nell'uomo indicano che il piacere associato alla liberazione di dopamina nel n. accumbens corrisponde al piacere appetitivo, all'eccitazione motivazionale (incentive arousal) indotta da stimoli condizionati predittivi della soddisfazione consumatoria. Perciò, i farmaci d'abuso, e soprattutto quelli dotati di proprietà psicostimolanti, come la cocaina, l'amfetamina e l'MDMA, producono stati di eccitazione comportamentale omologhi a quelli tipici della fase appetitiva del comportamento motivato. Così, i farmaci psicostimolanti producono un comportamento di esplorazione e ricerca che utilizza modalità comportamentali specie-specifiche (annusamento nei roditori, scanning visivo nei felini, ricerca manuale nei primati).

Il valore motivazionale dello stato di piacere indotto da un farmaco d'abuso è particolarmente elevato, tanto elevato che il ratto, posto di fronte alla scelta tra la somministrazione di una sostanza d'abuso come la cocaina, l'amfetamina, la morfina o la nicotina ed un gusto dolce, come quello della saccarina, preferisce il farmaco e mostra segni di frustrazione se dopo uno stimolo predittivo del farmaco riceve invece la saccarina. Dato che il piacere del gusto della saccarina è tipicamente un piacere consumatorio questi risultati dimostrano che il piacere appetitivo (il desiderio) può raggiungere un valore motivazionale di grado anche superiore a quello di un piacere consumatorio.

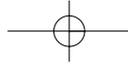
Al contrario del piacere motivazionale, quello consumatorio non dipende dalla dopamina. Contrariamente a quanto ipotizzato da Wise (2) con la teoria dell'anedonia, la DA non è il substrato neurobiologico del piacere in generale ma solo di un tipo specifico di piacere, quello appetitivo.

Alcuni autori (Robinson e Berridge, 7) hanno contrapposto lo stato di eccitazione incentiva del piacere motivazionale, dipendente dalla DA, al piacere consumatorio, indipendente dalla DA, indicando il primo come 'wanting' ed il secondo come 'liking' con l'esplicito intendimento di negare alla dopamina un ruolo nel piacere. Tuttavia, proprio l'assenza di una valenza positiva nel 'wanting' rende inspiegabile la sua funzione incentivo-motivazionale. L'ipotesi che il 'wanting' sia in realtà uno stato edonico fornisce una soluzione a questo problema.

Stimoli consumatori piacevoli, come un gusto dolce, liberano DA nella shell del n. accumbens solo se sono particolarmente salienti, nuovi e imprevedibili. Questa risposta va incontro ad abitudine dopo una singola esposizione al gusto senza per questo compromettere le sue proprietà edoniche valutate sulla base delle reazioni comportamentali al gusto (taste reactivity). Viceversa, le reazioni edoniche ad un gusto buono non sono alterate da farmaci che bloccano la trasmissione dopaminergica. Perciò la DA della shell del n. accumbens non è un substrato ma una conseguenza del piacere consumatorio.

Ovviamente ci si chiede quale sia la funzione della DA liberata da stimoli consumatori piacevoli. Una risposta a questa domanda è stata già fornita più sopra, quando si è descritto il ruolo della DA della shell del n. accumbens nel piacere motivazionale, nell'eccitazione comportamentale (incentive arousal).

Tuttavia le proprietà adattative della risposta della dopamina della shell ed in particolare la sua rapida tendenza ad andare incontro ad abitudine, suggerisce un suo ruolo nell'apprendimento associativo. Infatti, una proprietà tipica dell'apprendimento associativo è la dipendenza dalla novità: è difficile stabilire nuove associazioni tra stimoli noti per il semplice fatto che per stabilire la nuova associazione bisogna prima cancellare quelle che inevitabilmente si sono già stabilite in seguito alle precedenti esperienze dello stimolo. Studi sperimentali confermano il ruolo della dopamina della shell del n. accumbens nell'apprendimento associativo. Dunque, la DA della shell del n. accumbens serve non solo a promuovere comportamenti di ricerca



e di approccio in risposta a stimoli condizionati predittivi di stimoli gratificanti primari (ruolo incentivo-motivazionale) ma anche per promuovere l'acquisizione di nuovi stimoli condizionati facilitando le associazioni pavloviane tra stimoli altri-menti neutri e stimoli consumatori (apprendimento incentivo pavloviano) (3).

In pratica, in un contesto naturalistico, un evento eccezionale e carico di possibili conseguenze per la sopravvivenza come l'incontro fortuito ed imprevisto con uno stimolo primario (un cibo ricco di zuccheri e grassi, una femmina in calore, un luogo caldo e riparato...) viene marcato con una scarica di dopamina nel n. accumbens che non solo produce un'eccitazione motivazionale ma fissa nella memoria alcune caratteristiche salienti del contesto e le associa a quelle del piacere associato all'evento stesso. In questo modo il cervello trasforma una contingenza temporale in una relazione causale (*post hoc ergo propter hoc*) e fa sì che quel contesto diventi predittivo di situazioni utili per la sopravvivenza. La dopamina consolida la memoria di queste associazioni, facendo in modo che l'onda di nuove esperienze non le cancelli.

Dipendenza come patologia della motivazione

Se è vero che il piacere è una moneta che, attraverso l'apprendimento, può venire scambiata all'occorrenza per qualsiasi tipo di merce biologicamente utile, è anche vero che proprio questa flessibilità del piacere può essere all'origine dei suoi disturbi.

I disturbi del piacere non riguardano tanto il piacere primario, consumatorio, ma il piacere motivazionale, quello che si associa all'eccitazione comportamentale e che è in grado di facilitare l'apprendimento incentivo pavloviano, il piacere mediato dalla stimolazione della trasmissione dopaminergica nella shell del n. accumbens.

Un disturbo che può essere ricondotto ad un'alterazione dei meccanismi del piacere appetitivo è la tossicodipendenza, cioè la dipendenza da sostanze e farmaci. Come abbiamo visto, i farmaci e le sostanze d'abuso hanno in comune la proprietà di stimolare la trasmissione dopaminergica nella shell del n. accumbens. Questa proprietà è omologa a quella di stimoli gratificanti primari di natura gustativa (Fonzies, cioccolato dolce, Kinder Ferrero, zucchero vanigliato etc).

Tuttavia esiste a questo riguardo una fondamentale differenza tra i farmaci d'abuso e gli stimoli gustativi: la stimolazione della trasmissione dopaminergica nella shell del n. accumbens da parte dei farmaci d'abuso non è sottoposta agli stessi meccanismi adattativi cui è sottoposta quella prodotta dagli stimoli gustativi. In particolare, la risposta della DA della shell ai farmaci non va incontro a quella rapida habituation cui va invece incontro la risposta agli stimoli gustativi.

A questa differenza è stato attribuito un ruolo fondamentale nella tossicodipendenza. Infatti, la mancanza di habituation della risposta dopaminergica della shell ai farmaci ha come conseguenza una abnorme consolidazione delle associazioni tra gli effetti gratificanti del farmaco e stimoli o contesti i quali acquistano eccessive pro-



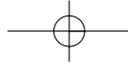
prietà incentivo-motivazionali. In questo meccanismo, lo stato di piacere appetitivo associato all'eccitazione incentiva (euforia) prodotta dal farmaco gioca probabilmente un ruolo di rinforzo. Come risultato di questo abnorme apprendimento incentivo, stimoli associati ai farmaci acquistano quella eccessiva salienza motivazionale che è alla base di un aspetto fondamentale della tossicodipendenza: l'abnorme, compulsiva capacità di stimoli condizionati alle droghe di motivare il comportamento (craving).

Secondo questa ipotesi la tossicodipendenza è un disturbo della motivazione originato da un abnorme effetto delle droghe sui meccanismi neurochimici e neurofisiologici che stanno alla base del piacere appetitivo. Nella tossicodipendenza, la motivazione viene indirizzata in maniera compulsiva verso il procacciamento ed il consumo della droga. In accordo con questa interpretazione, i criteri diagnostici più utilizzati in clinica, come quelli del DSM IV, sono basati, oltre che sulla presenza di tolleranza e dipendenza fisica (segni e sintomi di astinenza), anche sul disturbo del controllo degli impulsi in relazione al consumo della droga, che diventa un fine primario del comportamento, anche a scapito della salute e della libertà, rispetto ai normali rinforzi naturali, sociali e familiari.

Nel caso della tossicodipendenza da psicostimolanti, ed in particolare da cocaina e metamfetamina, il ruolo del disturbo della motivazione è preponderante rispetto a quello della tolleranza e della dipendenza fisica, dato che nel caso degli psicostimolanti, al contrario dell'eroina e dei deprimenti il SNC, la tolleranza e la dipendenza fisica sono meno durature e meno caratteristiche e per questo più difficilmente utilizzabili come criterio diagnostico di tossicodipendenza.

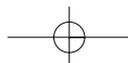
Un analogo meccanismo si può invocare per tutta una serie di disturbi della motivazione caratterizzati da compulsione, dal gioco d'azzardo patologico ai disturbi del comportamento alimentare (compulsive overeating), alle compulsioni sessuali etc etc. Per questi disturbi si può invocare una disfunzione individuale di quegli stessi meccanismi adattativi delle risposte dopaminergiche che nella tossicodipendenza sarebbero alla base di un abnorme apprendimento incentivo di stimoli associati alle droghe. Per esempio il giocatore d'azzardo sarebbe così attratto dal gioco perchè, a causa di una disfunzione dei processi adattativi (habituation) che regolano le funzioni della shell del n. accumbens e dell'amigdala estesa, stimoli (stati d'animo, contesti etc) associati al gioco hanno acquisito eccessive proprietà incentivo-motivazionali.

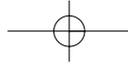
È interessante notare che il substrato di questi disturbi è la disfunzione di aree antiche come la shell del n. accumbens e l'amigdala estesa, a dimostrare che le funzioni ancestrali che l'uomo ha in comune con il ratto e il topo possono, all'occorrenza, riprendersi il controllo del comportamento in maniera non dissimile da quanto fanno nei mammiferi primordiali.



REFERENZE

- Gessa GL, Dopamina, cocaina e amore romantico, *Medicina delle Tossicodipendenze*, 57,53-55, 2007
- Wise RA, Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis, *Behavioral and Brain Sciences*, 5, 39-87, 1982
- Di Chiara G e Bassareo V, What dopamine does and does not do in drug addiction, *Current Opinion in Pharmacology*, 7, 69- 76, 2007
- Phillips AG e Fibiger HC, Decreased resistance to extinction after haloperidol: implications for the role of dopamine in reinforcement, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 10, 751-760, 1979
- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY, From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, 14, 69-97, 1980.
- Berridge KC, Venier IL, Robinson TE, Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine- induced aphagia: implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behav Neurosci*.103, 36-45, 1989
- Berridge KC, Robinson TE, What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28, 309-69, 1998
- Konorsky J, *Integrative activity of the brain*, Oxford University Press, Oxford,1967
- Heimer L, de Olmos J, Alheid GF, Záborszky L. "Perestroika" in the basal forebrain: opening the border between neurology and psychiatry. *Progress in Brain Research*, 87, 109-65, 1991.





MECCANISMI DI COMPENSO NELLA DEGENERAZIONE NIGRO-STRIATALE DOPAMINERGICA

Giovanni Umberto Corsini

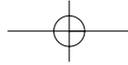
Università di Pisa - Dipartimento di Neuroscienze – Sezione di Farmacologia

La degenerazione nigro-striatale dopaminergica rappresenta l'elemento fisiopatologico patognomico dei sintomi motori parkinsoniani. Si ritiene che la sintomatologia motoria insorga quando l'80% dei neuroni è degenerato. In un modello genetico di degenerazione neuronale nel topo coinvolgente i geni *Engrailed 1* e *2*, abbiamo osservato che nonostante avvenga una perdita del 75% dei neuroni dopaminergici nigro-striatali già nei primi 3 mesi di vita, non si osserva alcuna alterazione dei test motori fino all'ottavo/decimo mese. I meccanismi di compenso infatti che vengono messi in atto sono a carico sia dei sistemi extradopaminergici sia dei neuroni residui dopaminergici. Aumento del turnover della dopamina ma soprattutto iper e ipoespressione del trasportatore (DAT) sono i meccanismi intraneuronali più efficaci. Solo quando questi vengono ad esaurirsi, si assiste alla comparsa dei deficit motori caratterizzati quindi dalla caduta dei meccanismi di compenso e non necessariamente da un'ulteriore degenerazione neuronale.

Questi dati sono in accordo infatti con i nuovi concetti sull'evoluzione e storia della malattia di Parkinson, per cui gli esordi e la degenerazione neuronale sarebbero precoci e solo tardivamente comparirebbe il quadro sintomatologico motorio. Questo è sempre accompagnato da un deficit di immagine scintigrafica del trasportatore della dopamina (DAT-SCAN) anche nei casi iniziali e lievi di malattia a conferma della sua ipoespressione come meccanismo compensatorio neuronale estremo.

L'esordio quindi dei sintomi motori sottendono non tanto una marcata degenerazione neuronale avvenuta precocemente, ma una perdita dei meccanismi compensatori. In questo stadio di malattia, piuttosto che terapie neuroprotettive, sarebbe più opportuno sostenere questi meccanismi. Solo una diagnosi molto precoce di malattia, incentrata sui sintomi non motori, potrebbe portare ad una strategia atta a proteggere i neuroni dai fenomeni degenerativi.





OSCILLAZIONI NEI GANGLI DELLA BASE: QUALE SIGNIFICATO CLINICO?

Guglielmo Foffani¹, Alberto Priori²

¹ Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo, Spagna;

² Centro Clinico per le Neuronanotecnologie e la Neurostimolazione, Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Università di Milano.

Malgrado la sorprendente efficacia clinica della stimolazione cerebrale profonda (DBS), i suoi meccanismi d'azione non sono del tutto chiari. Questo perché, nonostante i grandi progressi raggiunti con studi sperimentali e modelli funzionali, si sa ancora poco riguardo ai segnali che controllano l'elaborazione dell'informazione e l'integrazione nei gangli della base umani. La stessa tecnologia utilizzata per la DBS offre i mezzi per studiare questi segnali, mediante registrazioni neurofisiologiche effettuate durante o immediatamente dopo l'intervento chirurgico. Queste registrazioni hanno evidenziato l'importanza delle attività oscillatorie nei gangli della base per comprendere la fisiopatologia dei disturbi del movimento (Hammon et al., 2007).

Durante l'intervento chirurgico è rutinario l'utilizzo di microelettrodi esplorativi ad alta impedenza per registrare l'attività di singoli neuroni in prossimità della struttura cerebrale profonda che rappresenta il target, al fine di ottimizzare elettrofisiologicamente la localizzazione prima dell'impianto finale degli elettrodi definitivi. Queste osservazioni elettrofisiologiche sono eseguite con grande precisione anatomica mediante sistemi computerizzati, con il paziente sveglio (in anestesia locale) a riposo e durante l'esecuzione di semplici manovre cliniche come l'esecuzione di movimenti passivi. Complessivamente, le registrazioni di singoli neuroni durante l'intervento chirurgico di impianto di elettrodi DBS, oltre a fornire informazione neurofisiologica critica per una ottima localizzazione degli elettrodi, hanno contribuito a rivelare la presenza di attività neuronali oscillatorie, che permettono di superare il concetto della frequenza media di scarica del modello classico dei gangli della base (Wichmann e DeLong, 2006).

Immediatamente dopo l'intervento chirurgico, prima dell'internalizzazione degli stimolatori, i cavi dagli elettrodi DBS impiantati sono accessibili ed è ancora possibile effettuare registrazioni elettrofisiologiche dalle strutture target. Gli elettrodi DBS finali hanno una bassa impedenza, che non permette registrare singoli neuroni come durante l'intervento chirurgico, ma che è ottimale per la registrazione di attività EEG di profondità. L'EEG di profondità rappresenta l'attività sincrona pre-sinaptica e post-sinaptica di grandi popolazioni di neuroni e può evidenziare ritmi ed oscillazioni che non sono osservabili in registrazioni di singoli neuroni. Durante le regi-



strazioni di EEG di profondità dopo l'intervento chirurgico, il paziente non è bloccato al casco stereotassico ed ha pertanto ampia libertà di movimento, rendendo possibile l'esecuzione di task più complessi rispetto alle condizioni intra-operatorie. Studi con EEG di profondità in pazienti parkinsoniani e distonici hanno rivelato finora la presenza, nel circuito dei gangli della base ed in particolare nel sottocircuito che include il subtalamo e il globo pallido, di molteplici attività oscillatorie in uno spettro di frequenze piuttosto ampio (Brown e Williams, 2005), da frequenze molto basse (<10 Hz) alla banda beta (15-35Hz:), alla banda gamma (70-80Hz) a oscillazioni a frequenze sorprendentemente elevate (300Hz). Questi ritmi costituiscono degli indicatori piuttosto precisi dei cambiamenti della condizione motoria del paziente in funzione dell'attività dopaminergica del sistema. In particolare: le basse frequenze aumentano con la terapia dopaminergica e correlano con la sintomatologia ipercinetica; le oscillazioni in banda beta diminuiscono con la terapia dopaminergica e correlano con la sintomatologia rigido-bradicinetica; le alte frequenze rappresentano i ritmi naturali del circuito che si manifestano solo in condizioni di sufficiente stimolazione dopaminergica e che probabilmente entrano in diretta risonanza con la stimolazione cerebrale profonda. La presenza di molteplici ritmi a frequenze diverse differenzialmente modulati dal movimento e dai farmaci rappresenta un ulteriore superamento del modello classico dei gangli della base, offrendo un modello alternativo (o complementare) per risolvere alcuni dei paradossi della chirurgia stereotassica e per delineare i possibili meccanismi d'azione della DBS (Priori et al., 2004; Foffani e Priori, 2006).

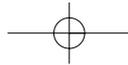
Lo studio delle oscillazioni nei gangli della base presenta importanti risvolti clinico-applicativi. Infatti, le registrazioni di EEG di profondità sono state utilizzate recentemente anche per misurare direttamente gli effetti della DBS nelle strutture stimulate in pazienti parkinsoniani (Foffani et al., 2006; Priori et al., 2006; Bronte-Stewart et al., 2009). Questi studi potrebbero portare alla modifica dei principi fondamentali della DBS. Infatti, tale metodica è sostanzialmente fondata su una stimolazione costante per tipologia (frequenza, voltaggio, durata dello stimolo) a prescindere dalle condizioni del paziente. Particolarmente nella malattia di Parkinson complicata (che è una tra le indicazioni principali della DBS), le condizioni cliniche del paziente sono tipicamente fluttuanti e, come è noto a tutti i neurologi, possono variare più volte in poche decine di minuti nella stessa giornata. Seppure la DBS riduca consistentemente l'incidenza di fluttuazioni motorie, esse non spariscono completamente e in alcuni pazienti rimangono ancora in modo molto invalidante. Allo scopo di controllare la DBS e di ottimizzarla ulteriormente alle condizioni del paziente istante per istante, è stata proposta la così detta DBS adattativa (Marceglia et al., 2007). Tale metodica si basa sul principio di usare sistemi impiantabili che modificano le caratteristiche della stimolazione (frequenza, voltaggio, durata dello stimolo) in relazione allo stato clinico del paziente. Il segnale che dà origine alla retroazione, ovvero che viene utilizzato dal sistema per valutare le condizioni cliniche e

per modulare conseguentemente la stimolazione, è rappresentato dall'attività oscillatoria del nucleo stesso nel quale è impiantato l'elettrodo per la DBS, misurata mediante l'EEG di profondità. Rimano aperto il problema di stabilire quali siano le oscillazioni che permetteranno ottimizzare la DBS adattativa sul singolo paziente (Eusebio e Brown, 2009).

In conclusione, il significato clinico delle oscillazioni nei gangli della base ruota attorno a due aspetti fondamentali: (1) il superamento del modello classico dei gangli della base per la comprensione della fisiopatologia dei disordini del movimento e dei meccanismi d'azione della DBS; (2) lo sviluppo ed implementazione di nuove metodiche di DBS adattativa.

REFERENZE

- Bronte-Stewart H, Barberini C, Koop MM, Hill BC, Henderson JM, Wingeier B. The STN beta-band profile in Parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after deep brain stimulation. *Exp Neurol.* 2009 Jan;215(1):20-8.
- Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol.* 2005 Nov;116(11):2510-9.
- Eusebio A, Brown P. Synchronisation in the beta frequency-band—the bad boy of parkinsonism or an innocent bystander? *Exp Neurol.* 2009 May;217(1):1-3.
- Foffani G, Ardolino G, Egidi M, Caputo E, Bossi B, Priori A. Subthalamic oscillatory activities at beta or higher frequency do not change after high-frequency DBS in Parkinson's disease. *Brain Res Bull.* 2006 Mar 31;69(2):123-30.
- Foffani G, Priori A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease can mimic the 300 Hz subthalamic rhythm. *Brain.* 2006 Dec;129(Pt 12):e59; author reply e60.
- Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* 2007 Jul;30(7):357-64.
- Marceglia S, Rossi L, Foffani G, Bianchi A, Cerutti S, Priori A. Basal ganglia local field potentials: applications in the development of new deep brain stimulation devices for movement disorders. *Expert Rev Med Devices.* 2007 Sep;4(5):605-14.
- Priori A, Ardolino G, Marceglia S, Mrakic-Sposta S, Locatelli M, Tamma F, Rossi L, Foffani G. Low-frequency subthalamic oscillations increase after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Res Bull.* 2006 Dec 11;71(1-3):149-54.
- 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 Oct;189(2):369-79.
- Wichmann T, DeLong MR. Basal ganglia discharge abnormalities in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2006(70):21-5.



BRADICINESIA CORRELATI CLINICI E MECCANISMI

Alfredo Berardelli

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Sapienza, Università di Roma

Il termine bradicinesia indica la lentezza nell'esecuzione dei movimenti volontari e assieme alla rigidità e al tremore è uno dei sintomi principali della malattia di Parkinson. A differenza della bradicinesia, con il termine di acinesia si intende l'impossibilità ad iniziare o ad effettuare un movimento desiderato. L'acinesia probabilmente è una espressione molto grave di bradicinesia (Berardelli et al 2001).

La bradicinesia si manifesta con una lentezza nell'esecuzione delle normali attività di vita quotidiana e con un rallentamento nell'esecuzione dei movimenti volontari degli arti. Oltre al rallentamento dei movimenti globali degli arti, al rallentamento dell'andatura e alla riduzione dei movimenti pendolari degli arti superiori, la bradicinesia si manifesta con un rallentamento nell'esecuzione dei movimenti fini delle dita e con un cambiamento nelle caratteristiche della scrittura (micrografia). La bradicinesia a livello cranico si manifesta con una riduzione della mimica facciale (ipomimia), con una riduzione della frequenza dell'ammiccamento, una limitazione dei movimenti coniugati e di convergenza degli occhi, una modificazione del tono della voce che diventa monotonica e ipofonica e un eccesso di salivazione, dovuta alla riduzione dei movimenti di deglutizione. La bradicinesia sembra essere inoltre correlata alla bradifrenia, definita come un rallentamento nella velocità dei pensieri.

Studi di fisiopatologia effettuati sull'arto superiore hanno dimostrato come la bradicinesia sia causata sia da una alterazione dei processi di preparazione al movimento che da una alterazione dei processi di esecuzione dei movimenti stessi (Berardelli et al 2001). Le alterazioni dei processi di preparazione al movimento sono state indagate con studi sul tempo di reazione, mentre le alterazioni nell'esecuzione del movimento mediante analisi EMG e analisi cinematica del movimento volontario. Alterazioni fisiopatologiche tipiche della bradicinesia dell'arto superiore sono caratterizzate da una difficoltà ad energizzare il movimento volontario e quindi dalla difficoltà ad attivare adeguatamente i muscoli coinvolti nel movimento da effettuare in un tempo stabilito. Fra le alterazioni fisiopatologiche descritte durante l'esecuzione di movimenti volontari dell'arto superiore vi sono le alterazione dei meccanismi di "motor scaling" (incapacità ad adeguare l'ampiezza e la durata dell'attivazione muscolare necessaria per effettuare un determinato movimento) (Berardelli et al 1986), la difficoltà ad effettuare movimenti simultanei e sequenziali ("effetto sequenza") e una maggiore difficoltà ad eseguire movimenti generati su base interna piuttosto che quelli generati in risposta a stimoli esterni (Currà et al 1997, Majsak et al 1998). Infine anche le alterazioni dell'integrazione sensori motoria sembrano svolgere un ruolo importante nella fisiopatologia della bradicinesia (Abbruzzese and



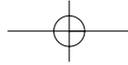
Berardelli 2003). Le alterazioni neurofisiopatologiche descritte negli arti superiori migliorano con l'assunzione della terapia dopaminergica e con la stimolazione profonda del nucleo subtalamico o del globo pallido (Agostino et al 2008).

La fisiopatologia della bradicinesia è stata recentemente indagata anche a livello del volto. Una delle alterazioni tipiche presenti nei pazienti PD durante l'esecuzione di movimenti sequenziali dell'arto superiore (aumento del tempo di pausa fra un segmento e l'altro di una sequenza motoria) è presente anche durante l'esecuzione dei movimenti volontari di ammiccamento. L'analisi cinematica di tali movimenti ha infatti dimostrato come i pazienti parkinsoniani presentino un aumento della pausa fra i movimenti di apertura e di chiusura volontaria degli occhi anche se la velocità di esecuzione delle singole fasi di apertura e di chiusura sono normali. La bradicinesia dei movimenti degli arti e quella dei movimenti di ammiccamento avrebbero pertanto meccanismi fisiopatologici in parte diversi. La bradicinesia del volto si manifesta prevalentemente con un rallentamento dei processi di "switching" (Agostino et al 2008).

Secondo lo schema classico di funzionamento dei gangli della base (Alexander e Crutcher 1990, Wichmann e DeLong 2003) la bradicinesia sembra essere in relazione ad una alterazione dell'output che dai gangli della base si esercita a livello del talamo e delle aree corticali motorie. In particolare si ritiene che i sintomi parkinsoniani siano determinati da una eccessiva inibizione del talamo e delle aree frontali della corteccia cerebrale. Recenti osservazioni tuttavia fanno ritenere che oltre alle alterazioni nella quantità anche alterazioni nella qualità di scarica (che dai gangli della base si esercita verso il talamo e le aree corticali) siano determinanti nella fisiopatologia dei sintomi parkinsoniani (Karimi et al 2008). A livello delle aree corticali motorie studi effettuati con la tecnica di stimolazione magnetica cerebrale delle aree motorie hanno dimostrato come nella malattia di Parkinson in conseguenza della degenerazione nigrostriatale si determinino alterazioni sia di eccitabilità che di plasticità delle aree corticali motorie primarie (Gilio et al 2002, Bagnato et al 2006, Morgante et al 2006). Recenti studi fanno inoltre ritenere che l'alterazione della plasticità delle aree corticali motorie primarie sia determinata da una alterata connettività con le aree corticali premotorie (Buhmann et al 2004, Suppa et al, in preparation).

REFERENZE

- Abbruzzese G and Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* 2003; 18(3): 231-240.
- Agostino R, Dinapoli L, Modugno N, Iezzi E, Romanelli P, Berardelli A. Effects of unilateral subthalamic deep brain stimulation on contralateral arm sequential movements in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:76-78.
- Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, Gregori B, Fabbrini G, Accornero N, Berardelli A. Voluntary, spontaneous and reflex blinking in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;23(5):669-675.
- Alexander GE, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits; Neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13:266-271.
- Bagnato S, Agostino R, Modugno N, Quartarone A, Berardelli A. Plasticity of the motor cortex in Parkinson's disease patients on and off therapy. *Mov Disord* 2006; 21: 639-645.
- Berardelli A, Dick JP, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD: Scaling of the size of the first agonist EMG burst during rapid wrist movements in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:1273-1279.
- Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M: Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124:2131-2146.
- Buhmann C, Gorsler A, Baumer T, Hidding U, Demiralay C, Hinkelman K, et al. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127:2732-2746.
- Currà A, Berardelli A, Agostino R, et al: Performance of sequential arm movements with and without advance knowledge of motor pathways in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12:646-654.
- Gilio F, Currà A, Inghilleri M, Lorenzano C, Manfredi M, Berardelli A. Repetitive magnetic stimulation of cortical motor areas in Parkinson's Disease: implications for the pathophysiology of cortical function. *Mov Disord* 2002;17 (3): 467-473.
- Karimi M, Golchin N, Tabbal SD, Hershey T, Videen TO, Wu J, Usche JWM, Revilla FJ, Hartlein JM, Wernle AR, Mink JW, Perlmuter JS. Subthalamic nucleus stimulation-induced regional blood flow responses correlate with improvement of motor signs in Parkinson disease. *Brain* 2008;131:2710-2719.
- Majsak MJ, Kaminski T, Gentile AM, Glanagan JR: The reaching movements of patients with Parkinson's disease under self-determined maximal speed and visually cued conditions. *Brain* 1998; 121:755-766.
- Morgante F, Espay AJ, Gunraj C, Lang AE, Chen R. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias, *brain* 2006; 129:1059-1069.
- Wichmann T, DeLong MR: Functional neuroanatomy of the ganglia in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2003a;91:9-18.
- Wichmann T, DeLong MR: Pathophysiology of Parkinson's disease: The MPTP primate model of the human disorder: *Ann N Y Acad Sci* 2003b;991:199-213



IS PARKINSON'S DISEASE GENETIC?

Vincenzo Bonifati, MD, PhD

Associate Professor, Dept. Clinical Genetics, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

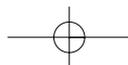
The role of genetics versus environment in the etiology of Parkinson's disease (PD) has been a matter of debate for long time. The current evidence supports the view that the common PD form is determined by a complex interplay of several genetic as well as non-genetic factors.

Strong support for the environmental theories came from the occurrence of post-encephalitic parkinsonism, from some geographical clusters of PD-like neurodegenerative diseases (the "Guam complex" and the "Guadeloupean parkinsonism"), and from animal models of parkinsonism induced by toxins such as MPTP, rotenone and proteasome inhibitors. However, despite the epidemiological association of PD with environmental factors such as the occupational exposure to pesticides, a specific toxin causing the disease has not been identified yet.

On the other hand, cigarette smoking has emerged consistently in epidemiologic studies as a protective factor for PD. The mechanisms underlying this inverse association remain unknown. Recent epidemiological studies have suggested that high plasma urate, history of gout, and some statins might also represent protective factors for the development of PD, but further studies are needed in order to confirm/substantiate these more recent findings.

In the past few years, family-based linkage and positional cloning approaches led to the identification of several monogenic forms of PD, and yet, other PD-causing genes probably remain to be found. Mutations in the *SNCA* and *LRRK2* gene cause autosomal dominant forms, whereas mutations in the *PARK2* (*parkin*), *PARK7* (*DJ-1*), and *PARK6* (*PINK1*) gene cause autosomal recessive forms of PD (usually with early-onset). Furthermore, mutations in the *PARK9* (*ATP13A2*), *PARK14* (*PLA2G6*), and *PARK15* (*FBXO7*) gene cause autosomal recessive, juvenile-onset parkinsonism with atypical features, whose relationships with Parkinson's disease remain more controversial.

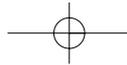
Perhaps, the most important genetic discovery is that a single, low-penetrance mutation in the *LRRK2* gene (Gly2019Ser) is a very common determinant of both familial and sporadic PD in large North-African and Middle-Eastern populations, providing the proof-of-principle for the existence of a specific genetic factor in the etiology of the common, typical late-onset form of this disease. Furthermore, two different *LRRK2* variants (Gly2385Arg, Arg1628Pro) are risk factors for PD in large Asian populations.



Although some of the Mendelian forms of PD are rare, they might facilitate the dissection of molecular pathways leading to death of dopaminergic neurons; these pathways might also be implicated in the pathogenesis of the common forms of PD. The several Mendelian forms are also challenging the concept of PD as one disease, as well as the validity of the current clinico-pathological disease definition. Last, mutations in some of these genes (*parkin*, *LRRK2*) are frequent enough to have relevance in clinical practice, especially in some populations.

SELECTED REFERENCES

1. Bonifati V. Genetics of parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 (Suppl 3): S233-41.
2. Gasser T. Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22 Suppl 17: S343-50.
3. Bonifati V. LRRK2 low-penetrance mutations (Gly2019Ser) and risk alleles (Gly2385Arg) - linking familial and sporadic Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2007; 32: 1700-8.
4. Elbaz A, Moisan F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 454-60.
5. Moore DJ, Dawson TM. Value of genetic models in understanding the cause and mechanisms of Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 288-96.
6. Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, Baruzzi A, Yonova EH, Correia Guedes L, Szczerbinska A, Zhao T, Dubbel-Hulsman LO, Wouters CH, de Graaff E, Oyen WJ, Simons EJ, Breedveld GJ, Oostra BA, Horstink MW, Bonifati V. *FBXO7* mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology* 2009; 72: 240-5.
7. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, et al. International LRRK2 Consortium. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 583-90.
8. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59: 591-6.



ASPETTI COGNITIVI E PSICOLOGICI NELLE SINDROMI DISTONICHE

A. Albanese - Milano

La distonia: classificazione e difficoltà diagnostiche

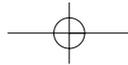
La distonia è un movimento involontario caratterizzato da contrazioni muscolari prolungate, che frequentemente producono movimenti ripetitivi di tipo torsionale, o l'assunzione di posture anomale ¹. L'associazione di posture distoniche toniche con movimenti fascici più rapidi è considerata la manifestazione tipica della distonia, che è anche caratterizzata dalla presenza di gesti antagonisti (movimenti volontari che antagonizzano la distonia), dai fenomeni di *mirroring* (comparsa di distonia contralaterale durante il movimento volontario di un arto) e di *overflow* (diffusione distonica da un determinato sito corporeo a regioni corporee contigue) ². Il movimento distonico è tipicamente caratterizzato da una "qualità direzionale", ed è sostenuto nel tempo, obbligando la parte colpita in una posizione anormale che è presente in modo consistente. Inoltre esso è ripetitivo, congruente, prevedibile ed usualmente aritmico. Queste caratteristiche costituiscono il fenotipo classico della distonia, tuttavia il loro riconoscimento non è sempre semplice anche a causa della eterogenea fenomenologia clinica delle differenti forme di distonia e delle possibili presentazioni atipiche.

La classificazione delle distonie è basata su tre assi: (a) eziologia, (b) età d'esordio, (c) distribuzione delle regioni corporee interessate ³. L'asse eziologico discrimina tra la distonia primaria (idiopatica), in cui la distonia è il solo segno clinico senza una possibile causa identificabile dalle forme non-primarie in cui la distonia è usualmente solo uno tra diversi segni clinici. Tra le forme non primarie si distinguono le distonie plus, erodegenerative e secondarie. Le distonie plus sono caratterizzate da distonia in combinazione con altri disturbi del movimento come mioclono o parkinsonismo. In più la distonia può coesistere con altri sintomi neurologici nell'ambito di malattie degenerative di origine genetica (distonie erodegenerative) o essere sintomo di una sottostante malattia organica (distonia secondaria).

La diagnosi di distonia può essere difficile per numerosi fattori: variabilità della presentazione della distonia, incerto riconoscimento degli specifici segni clinici, ampia eterogeneità eziologica, e coesistenza di altri disturbi del movimento. Le maggiori difficoltà nella diagnosi delle distonie primarie e non primarie dipendono dalla confusione con altri disturbi del movimento o con un disturbo del movimento psicogeno.

Recentemente, le caratteristiche neuropsicologiche dei pazienti affetti da distonia primaria sono state investigate in diversi studi clinici ^{4,5} che sono di seguito descritti.





Aspetti cognitivi nelle distonie primarie

La convinzione originaria che la distonia primaria sia un disordine puramente motorio è stato recentemente messa in discussione⁶. Gli studi di immagine hanno descritto una iperattività frontale in pazienti con distonia primaria^{7,8}. Il significato funzionale di tale iperattività è stato indagato dal punto di vista neuropsicologico esaminando principalmente le funzioni esecutive e la memoria di lavoro, funzioni per le quali le aree prefrontali sono maggiormente coinvolte. Le altre funzioni cognitive quali la capacità di velocità di elaborazione dell'informazione, di linguaggio, di memoria e di ragionamento sono invece conservate^{4,9}.

Le principali disfunzioni rilevate coinvolgono la fluenza verbale, le funzioni esecutive, l'attenzione e la rappresentazione spaziale.

Le alterazioni delle funzioni esecutive sono caratterizzate da deficit di inibizione di risposte automatiche⁹, errori perseverativi¹⁰ ed aumento⁴ o riduzione della fluenza semantica^{4,6,11}. Nella distonia compito specifica è stato descritto un deficit di inibizione delle risposte motorie in un compito go/no go¹².

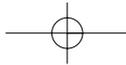
Diverse difficoltà in compiti di percezione visuo-spaziale che richiedono la manipolazione mentale dello spazio personale sono state descritte in letteratura in pazienti con distonia cervicale idiopatica¹³. Sono state riportate difficoltà nella percezione visiva¹⁴ (ad es. percezione visiva della verticalità¹⁵, rotazione mentale dello schema corporeo^{13,14} e nella rappresentazione mentale (egocentrica) dello spazio^{16,17,17}). Attualmente non è chiaro se i deficit rilevati siano dovuti alla posizione anormale del capo oppure se si tratti di disfunzioni cognitive primarie, le due interpretazioni non si escludono mutuamente e sono entrambe supportate dai dati.

Alcuni studi hanno valutato l'effetto sui sintomi neuropsicologici delle terapie farmacologiche.

È stato riportato un miglioramento dell'attenzione sostenuta in pazienti in trattamento con tossina botulinica. Tali risultati potrebbero indicare che le disfunzioni neuropsicologiche siano secondarie alla sintomatologia motoria¹⁸. A contrario, il trattamento con anticolinergici, nei pazienti con distonia cervicale, ha determinato una riduzione della memoria verbale nei pazienti con terapia cronica con scopolamina ed altri agenti con azione anticolinergica^{5,19}.

Nella distonia DYT1 è stata descritta una lieve alterazione del recupero mnesico verbale ed un aumento della fluenza semantica⁶. Gli studi su soggetti portatori sani del genotipo DYT1 hanno presentato risultati controversi. In uno studio caso-controllo i portatori sani non hanno presentato alterazioni delle funzioni cognitive⁶. Al contrario, un recente studio ha mostrato una difficoltà di apprendimento procedurale nell'apprendimento di una sequenza motoria. Tale difficoltà sarebbe espressione di una disfunzione nel reclutamento delle aree neocorticali coinvolte e si tradurrebbe in un utilizzo di meccanismi compensatori che coinvolgono il cervelletto²⁰.





Personalità e distonia primaria

La distonia è una patologia associata a stigma sociale ²¹ che determina disabilità, interferisce con le attività della vita quotidiana e può portare a disturbi psicologici. La presenza di psicopatologia in pazienti distonici, infatti, è maggiore rispetto alla popolazione di controllo. Uno studio sui pazienti con distonia cervicale mostra che il 65.9% di essi soddisfa i criteri di almeno un disordine psichiatrico rilevato con la SCID (comprese diagnosi pregresse all'esordio distonico). Le diagnosi più frequenti sono depressione maggiore, disturbi d'ansia (attacchi di panico con e senza agorafobia, 29.5%, e disturbo ossessivo-compulsivo, 6.8%) ²².

La depressione è presente in una percentuale del 30-40% dei pazienti ^{23,24}. Gli episodi depressivi aumentano con la progressione della distonia. Non è chiaro se l'esordio della sintomatologia depressiva sia più spesso precedente ²⁵ o successivo all'esordio dei sintomi motori ²⁶.

La depressione maggiore ricorrente ad esordio precoce è associata con la mutazione DYT1 e questa associazione è indipendente dalle manifestazioni cliniche della distonia ²⁵. I fattori che contribuiscono allo stato depressivo dei pazienti distonici sono stati indagati in studi recenti ²³ e sono principalmente legati alla deformazione corporea, alla riduzione della stima che il paziente prova di se stesso ed all'impatto della malattia sulla qualità della vita.

I disturbi d'ansia sono principalmente ansia generalizzata (25%) ed attacchi di panico (3,6%-30%) ^{22,26}. Nella metà dei casi il disturbo d'ansia precede la comparsa della distonia ^{26,27}. Il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) è stato osservato principalmente nella distonia focale. In uno studio di Cavallaro ²⁸ in un gruppo di pazienti con distonia focale il 19% dei pazienti soddisfaceva i criteri del DSM-IV per la diagnosi di OCD ed il 13% (significativamente più alta rispetto alla popolazione normale) aveva una familiarità per OCD.

Diversi studi caso-controllo hanno descritto una riduzione significativa della qualità della vita nei pazienti con distonia ^{29,30}. Inoltre, il livello di qualità della vita è particolarmente condizionato dal funzionamento fisico, sociale ²⁹, dal livello soggettivo di energia e stanchezza ³⁰ e dalla distribuzione della distonia.

Distonia psicogena: concetto e difficoltà diagnostiche

La distonia può manifestarsi nell'ambito di un disturbo del movimento psicogeno e talvolta può rappresentarne l'unica manifestazione (distonia psicogena, DP). La diagnosi di DP è difficile e dovrebbe essere basata sull'osservazione prolungata e sull'esclusione di altre possibili cause di distonia. Sulla base di criteri clinici è stata proposta la definizione di disturbo del movimento di origine psicogena con tre dif-



ferenti livelli di certezza: documentato, clinicamente determinato e probabile³¹, tuttavia la diagnosi di DP è spesso più difficile rispetto ad altri disturbi del movimento psicogeni, soprattutto perché la DP manca spesso della tipica variabilità e distraibilità riconoscibile negli altri disturbi del movimento di natura psicogena.

In relazione a queste difficoltà diagnostiche non è sorprendente che un ampio numero di pazienti diagnosticati come DP si rivelino poi affetti da distonia organica. Ad esempio in una serie di 84 pazienti affetti da distonia organica il 44% aveva in precedenza ricevuto una diagnosi di distonia psicogena³². Meno frequentemente pazienti con una chiara diagnosi di disturbo del movimento psicogeno possono essere erroneamente considerati come affetti da distonia organica, soprattutto quando appartengono a famiglie con ricorrenza di distonia³³. La prevalenza della DP è stimata attorno al 2,5% dei casi di distonia³⁴.

La DP spesso si manifesta con posture anomale fisse che sono usualmente dolorose e hanno distribuzione insolita rispetto alla distonia organica (come per esempio nella distonia di un arto inferiore che è rara tra le forme primarie, ed è invece piuttosto frequente nelle forme psicogeniche)^{35,36}.

La distonia psicogena è classificata secondo i criteri del DSM-IV all'interno dei disturbi somatoformi come Disturbo di Conversione con Sintomi o Deficit Motori. I sintomi non sono prodotti o simulati intenzionalmente. Tale diagnosi dovrebbe essere rivalutata periodicamente. Il termine conversione deriva dall'ipotesi che il sintomo somatico presentato da un soggetto rappresenti la risoluzione simbolica di un conflitto psicologico inconscio, che riduce l'ansia e serve a tenere il conflitto fuori della coscienza ("guadagno primario"). Il soggetto può trarre dal sintomo di conversione anche un "guadagno secondario", il che significa che possono essere ottenuti benefici esterni o evitati impegni e responsabilità sgraditi³⁷. Numerosi studi hanno descritto una co-morbidità tra il disturbo di conversione con sintomi/deficit motori ed altri disturbi sull'Asse I (depressione 26-71% e disturbi d'ansia 7-38%) e sull'asse II (personalità dipendente e personalità borderline)³⁴.

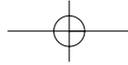
La distonia primaria può essere una possibile complicazione di un trauma cranico, ma esiste una specifica forma clinica di distonia cervicale post-traumatica che si sviluppa dopo lesioni traumatiche minori. Questa ha caratteristiche cliniche che differiscono dalla forma idiopatica come un esordio acuto, rapido e con la massima disabilità a seguito del trauma, forte dolore e posture anomale. Uno studio, condotto su 11 pazienti con distonia cervicale post-traumatica ha evidenziato un profilo caratteristico di conversione "V" al test di personalità MMPI-2 con elevazione alle scale 1-3 (ipocondria e isteria) suggestivo di un incanalamento in sintomi e disagio somatici in relazione a conflitti psicologici e/o stress³⁸. L'interpretazione psicogena della distonia post-traumatica non è condivisa da tutti³⁹ e rimane ancora oggetto di discussione.

BIBLIOGRAFIA

1. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement disorders 2*. London: Butterworths; 1987. p. 332-58.
2. Albanese A, Lalli S. Is this dystonia? *Mov Disord* 2009;24(12):1725-31.
3. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13(5):433-44.
4. Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Cognitive executive function in dystonia. *Mov Disord* 2003;18(12):1470-81.
5. Taylor AE, Lang AE, Saint-Cyr JA, Riley DE, Ranawaya R. Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: implications for treatment strategies. *Clin Neuropharmacol* 1991;14(1):62-77.
6. Balas M, Peretz C, Badarny S, Scott RB, Giladi N. Neuropsychological profile of DYT1 dystonia. *Mov Disord* 2006;21(12):2073-7.
7. Fabbrini G, Pantano P, Totaro P, Calistri V, Colosimo C, Carmellini M, et al. Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm. *Eur J Neurol* 2008;15(2):185-9.
8. Obermann M, Yaldizli O, De GA, Lachenmayer ML, Buhl AR, Tumczak F, et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord* 2007;22(8):1117-23.
9. Scott RB, Gregory R, Wilson J, Banks S, Turner A, Parkin S, et al. Executive cognitive deficits in primary dystonia. *Mov Disord* 2003;18(5):539-50.
10. Bugalho P, Correa B, Guimaraes J, Xavier M. Set-shifting and behavioral dysfunction in primary focal dystonia. *Mov Disord* 2008;23(2):200-6.
11. Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Executive function in dystonia. *Adv Neurol* 2004;94:203-9.
12. Yazawa S, Ikeda A, Kaji R, Terada K, Nagamine T, Toma K, et al. Abnormal cortical processing of voluntary muscle relaxation in patients with focal hand dystonia studied by movement-related potentials. *Brain* 1999;122 (Pt 7):1357-66.
13. Hinse P, Leplow B, Humbert T, Lamparter U, Junge A, Emskotter T. Impairment of visuospatial function in idiopathic spasmodic torticollis. *J Neurol* 1996;243(1):29-33.
14. Leplow B, Stubinger C. Visuospatial functions in patients with spasmodic torticollis. *Percept Mot Skills* 1994;78(3 Pt 2):1363-75.
15. Anastasopoulos D, Bhatia K, Bronstein AM, Marsden CD, Gresty MA. Perception of spatial orientation in spasmodic torticollis. Part 2: The visual vertical. *Mov Disord* 1997;12(5):709-14.

16. Muller SV, Glaser P, Troger M, Dengler R, Johannes S, Munte TF. Disturbed egocentric space representation in cervical dystonia. *Mov Disord* 2005;20(1):58-63.
17. Ploner CJ, Stenz U, Fassdorf K, Arnold G. Egocentric and allocentric spatial memory in idiopathic cervical dystonia. *Neurology* 2005;64(10):1733-8.
18. Allam N, Frank JE, Pereira C, Tomaz C. Sustained attention in cranial dystonia patients treated with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand* 2007;116(3):196-200.
19. Duane DD, Vermilion KJ. Cognition and affect in patients with cervical dystonia with and without tremor. *Adv Neurol* 2004;94:179-89.
20. Carbon M, Ghilardi MF, Argyelan M, Dhawan V, Bressman SB, Eidelberg D. Increased cerebellar activation during sequence learning in DYT1 carriers: an equiperformance study. *Brain* 2008;131(Pt 1):146-54.
21. Rinnerthaler M, Mueller J, Weichbold V, Wenning GK, Poewe W. Social stigmatization in patients with cranial and cervical dystonia. *Mov Disord* 2006;21(10):1636-40.
22. Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol* 2003;16(4):225-33.
23. Lewis L, Butler A, Jahanshahi M. Depression in focal, segmental and generalized dystonia. *J Neurol* 2008;255(11):1750-5.
24. Miller KM, Okun MS, Fernandez HF, Jacobson CE, Rodriguez RL, Bowers D. Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov Disord* 2007;22(5):666-72.
25. Heiman GA, Ottman R, Saunders-Pullman RJ, Ozelius LJ, Risch NJ, Bressman SB. Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers. *Neurology* 2004;63(4):631-7.
26. Wenzel T, Schnider P, Wimmer A, Steinhoff N, Moraru E, Auff E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic torticollis. *J Psychosom Res* 1998;44(6):687-90.
27. Jabusch HC, Muller SV, Altenmuller E. Anxiety in musicians with focal dystonia and those with chronic pain. *Mov Disord* 2004;19(10):1169-75.
28. Cavallaro R, Galardi G, Cavallini MC, Henin M, Amodio S, Bellodi L, et al. Obsessive compulsive disorder among idiopathic focal dystonia patients: an epidemiological and family study. *Biol Psychiatry* 2002;52(4):356-61.
29. Page D, Butler A, Jahanshahi M. Quality of life in focal, segmental, and generalized dystonia. *Mov Disord* 2007;22(3):341-7.
30. Soeder A, Kluger BM, Okun MS, Garvan CW, Soeder T, Jacobson CE, et al. Mood and energy determinants of quality of life in dystonia. *J Neurol* 2009;256(6):996-1001.
31. Williams DT, Ford B, Fahn S. Phenomenology and psychopathology related to psychogenic movement disorders. *Adv Neurol* 1995;65:231-57.

32. Lesser RP, Fahn S. Dystonia: a disorder often misdiagnosed as a conversion reaction. *Am J Psychiatry* 1978;135(3):349-52.
33. Bentivoglio AR, Loi M, Valente EM, Ialongo T, Tonali P, Albanese A. Phenotypic variability of DYT1-PTD: does the clinical spectrum include psychogenic dystonia? *Mov Disord* 2002;17(5):1058-63.
34. Pringsheim T, Lang AE. Psychogenic dystonia. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159(10 Pt 1):885-91.
35. Hinson VK, Haren WB. Psychogenic movement disorders. *Lancet Neurol* 2006;5(8):695-700.
36. Lang AE. Psychogenic dystonia: a review of 18 cases. *Can J Neurol Sci* 1995;22(2):136-43.
37. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR. 4th ed., text revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
38. Sa DS, Mailis-Gagnon A, Nicholson K, Lang AE. Posttraumatic painful torticollis. *Mov Disord* 2003;18(12):1482-91.
39. Jankovic J. Can peripheral trauma induce dystonia and other movement disorders? Yes! *Mov Disord* 2001;16(1):7-12.



DISTURBI COGNITIVI NELLA SINDROME DI TOURETTE

Davide Martino

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

Abstract

La sindrome di Tourette (TS) è un disturbo neurologico dell'età evolutiva caratterizzato dalla presenza cronica di tic motori e fonici della durata di almeno un anno ed un intervallo libero da sintomi di durata non superiore ai tre mesi. La fisiopatologia della TS è caratterizzata da alterazioni strutturali e funzionali delle regioni che prendono parte ai circuiti cortico-striato-talamo-corticali, di fondamentale importanza per i meccanismi di controllo non solo del comportamento motorio semplice, ma anche di domini funzionali cognitivi ed emotivi associati al comportamento volontario. A fronte di capacità intellettive normali, l'osservazione clinica e l'evidenza sperimentale in ambito neuropsicologico indicano come una delle principali alterazioni nei pazienti con TS un'alterata capacità di inibire risposte comportamentali inappropriate od anti-economiche, valutata attraverso test specificamente mirati all'esplorazione di questo dominio funzionale. Ciò si tradurrebbe nella produzione involontaria o semi-volontaria sia di movimenti semplici (tic semplici) che di comportamenti motori più complessi, inappropriati rispetto al contesto ambientale e sociale in cui il soggetto si trova e che interferiscono con un *output* motorio e comportamentale adattativo. Studi di risonanza magnetica funzionale hanno infatti riscontrato un'alterata attivazione dei circuiti prefronto-striatali durante l'esecuzione di compiti di controllo inibitorio. Oltre ad alterazioni nel controllo inibitorio, alcuni studi hanno documentato in questi pazienti alterazioni delle attività motorie fini e dei meccanismi d'integrazione visuo-motoria. La performance su alcune attività motorie fini correla con la severità dei tic in età pediatrica e sembra persino predire la severità dei tic ed il funzionamento psicosociale globale dei pazienti al momento del passaggio all'età adulta. Nonostante tali alterazioni cognitive siano state riscontrate nei pazienti con TS isolata, è fondamentale, infine, sottolineare l'effetto che su di esse esercitano alcune comorbidità psichiatriche, frequenti nei pazienti con TS (in primis, il disturbo da deficit dell'attenzione e da iperattività o ADHD).

Introduzione

La sindrome di Tourette (TS) è un disturbo neurologico dell'età evolutiva caratterizzato dalla presenza cronica di tic motori e fonici della durata di almeno un anno ed



un intervallo libero da sintomi di durata non superiore ai tre mesi.¹ Nella maggioranza dei casi il suo esordio avviene tra i 3 e gli 8 anni d'età, ma generalmente la severità dei sintomi diminuisce notevolmente subito dopo l'adolescenza.^{2,3} I tic possono essere semplici o complessi, e sono di solito preceduti da un'"urgenza", temporaneamente alleviata dall'esecuzione dei tic stessi e descritta dai pazienti come una crescente tensione localizzata agli stessi muscoli coinvolti dai tic o come uno stato simile all'ansia.^{2,3} Nella maggioranza dei pazienti, la TS si manifesta in associazione con il disturbo da deficit dell'attenzione e da iperattività (ADHD) e/o con il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) del bambino.⁴

La fisiopatologia della TS è caratterizzata da alterazioni strutturali e funzionali a carico dei circuiti cortico-striato-talamo-corticali, fondamentali non solo per il controllo del comportamento motorio semplice, ma anche di domini funzionali cognitivi ed emotivi associati al comportamento volontario. In particolare, l'osservazione clinica e l'evidenza sperimentale in ambito neuropsicologico indicano come una delle principali alterazioni nei pazienti con TS un'insufficiente capacità di inibire risposte comportamentali inappropriate al contesto o svantaggiose.^{3,5} Ciò si tradurrebbe nella produzione involontaria o semi-volontaria sia di movimenti semplici (tic semplici) che di comportamenti motori più complessi, inappropriati rispetto al contesto ambientale e sociale in cui il soggetto si trova e in grado di interferire con un *output* motorio e comportamentale adattativo. Le più recenti teorie fisiopatologiche relative alla TS coinvolgono le vie efferenti che dallo striato proiettano al talamo ed alla corteccia cerebrale, assieme ad un insufficiente controllo inibitorio frontale sulle medesime proiezioni striato-talamo-corticali.⁵ La soppressione attiva dei tic richiede l'attivazione di circuiti prefrontali dorso-laterali in grado di aumentare l'attività del nucleo caudato, con conseguente effetto inibitorio su quella del putamen. Nei bambini con TS è stato infatti riscontrato un aumento volumetrico della corteccia prefrontale, che potrebbe rappresentare il prodotto di un rimaneggiamento plastico secondario alla continua soppressione volontaria dei tic.⁶ I pazienti in cui la TS non va incontro a remissione nel passaggio all'età adulta potrebbero costituire un sottogruppo in cui tale compenso plastico non è risultato sufficientemente efficace. Questa *review* si prefigge l'obiettivo di riassumere le principali alterazioni cognitive rilevate da studi sperimentali in pazienti con TS, riconducendole alla disfunzione dei circuiti cortico-striato-talamo-corticali.

Capacità intellettive globali

Le capacità intellettive globali dei pazienti con TS, valutate attraverso i punteggi di quoziente intellettivo (QI) globale, verbale e di *performance*, non sembrano differire significativamente da quelle di soggetti sani di pari sesso ed età, sebbene la pre-

senza di ADHD in co-morbidità possa essere associata a valori inferiori di QI e a prestazioni accademiche meno soddisfacenti.^{7,8} Recenti analisi su ampie popolazioni cliniche hanno stimato la frequenza dei disturbi dell'apprendimento nei pazienti con TS intorno al 22-23%, particolarmente nelle aree dell'aritmetica e del linguaggio scritto.^{9,10} Anche in questo caso la presenza di ADHD sembrerebbe il principale fattore determinante lo sviluppo di un disturbo dell'apprendimento.⁹

Abilità motorie fini ed integrazione visuo-motoria

Non esistono molti lavori che abbiano esplorato le abilità motorie fini e l'integrazione visuo-motoria nei pazienti con TS. Gli studi condotti prima del 1990 sono limitati dall'utilizzo di popolazioni di controllo storiche e non di gruppi di controllo di soggetti sani reclutati *ad hoc* ed opportunamente appaiati per sesso ed età al gruppo dei pazienti.¹¹ Una serie di lavori di Bornstein e collaboratori¹² ha analizzato 160 pazienti con TS in diversi compiti psicomotori, osservando che questi pazienti presentano velocità motoria normale quando i compiti sono semplici, mentre l'esecuzione di compiti più complessi, altamente dipendenti dalle abilità visuo-percettive (ad es., posizionare dei bastoncini in scanalature corrispondenti per forma e spessore), sembra compromessa, indipendentemente dalla severità dei tic e dalla presenza di ADHD. Un interessante lavoro longitudinale di Bloch et al.¹³ ha recentemente mostrato che una prestazione insufficiente ad un compito simile (il *Purdue Pegboard Task*), eseguito con la mano dominante da pazienti con TS in età pediatrica, è associata ad una maggiore severità dei tic al momento della valutazione in età pediatrica, ma è anche predittiva di una maggiore severità dei tic e di un peggior funzionamento psicosociale nel corso della prima età adulta. Sulla scorta di questo dato, il *Purdue Pegboard Task* potrebbe rappresentare un utile marcatore endofenotipico e prognostico nei pazienti con TS.

Funzioni attentive

A causa della frequente comorbidità con l'ADHD, lo studio dei meccanismi di controllo dell'attenzione è stato oggetto di numerosi lavori neuropsicologici condotti su pazienti con TS. Il controllo attentivo può essere esplorato sia analizzando i meccanismi di attenzione selettiva, che valutano l'efficienza con cui un soggetto è in grado di spostare od orientare il proprio focus attentivo, sia l'intensità dell'attenzione, che valuta la capacità di un soggetto di mantenere costante il focus attentivo su di uno specifico oggetto. Una vera e propria mappa degli oggetti dello spazio circostante sembrerebbe localizzata in alcune aree corticali parietali, che proiettano ad aree cor-

ticali della corteccia prefrontale dorso-laterale e del cingolo, responsabili dell'orientamento dell'attenzione verso specifici punti nello spazio.¹⁴ L'ipotesi che i pazienti con TS non distribuiscono le proprie risorse attentive in maniera adeguata all'ambiente deriva dall'idea secondo la quale questi pazienti reagiscono in maniera anormale agli stimoli ambientali.¹⁵ Inoltre, vi è la possibilità che la focalizzazione dell'attenzione su di uno specifico oggetto possa venire influenzata dalla concentrazione nella soppressione volontaria dei tic. Allo stato attuale è tuttavia difficile trarre conclusioni chiare in merito alle abilità attentive nella popolazione generale di pazienti con TS, principalmente perché la maggior parte degli studi non ha esplorato tali abilità separatamente in pazienti con e senza comorbidità per ADHD. L'abilità nell'orientare il focus attentivo è stata esplorata sia con test puramente comportamentali (che hanno impiegato soprattutto paradigmi di integrazione visuo-tattile o visuo-spaziale), sia con lo studio dei potenziali evento-correlati. I paradigmi puramente comportamentali hanno prodotto risultati piuttosto discrepanti su campioni clinici di dimensione limitata ed utilizzando compiti piuttosto eterogenei tra i diversi studi.¹⁶⁻¹⁹ A differenza di questi ultimi, lo studio dei potenziali evento-correlati ha il vantaggio di registrare dallo scalpo risposte elettriche specificamente associate a stimoli su cui il soggetto focalizza l'attenzione senza la necessità di analizzare una risposta motoria specifica. Questo modello sperimentale suggerisce che nei pazienti con TS una gamma aspecifica di stimoli ambientali produce una focalizzazione poco selettiva dell'attenzione.²⁰ Allo stesso tempo questi pazienti presenterebbero difficoltà ad orientare selettivamente la propria attenzione, manifestando inoltre un maggior sforzo attentivo rispetto a soggetti sani nello svolgimento di compiti cognitivi più complessi.²¹ La capacità di mantenere costante il focus attentivo (intensità dell'attenzione) è stata esplorata nella TS da un minor numero di studi, ma metodologicamente più omogenei tra loro; tuttavia, anche da questi lavori non si può concludere quale sia il peso reale delle comorbidità sulle prestazioni attentive dei pazienti con TS. I paradigmi impiegati in questi studi sono test attentivi di performance continua (*continuous performance tests*, o CPT).²²⁻²⁴ Un esempio di CPT consiste nella somministrazione continua di singole lettere dell'alfabeto, chiedendo al soggetto di riconoscere come *target*, ad esempio, la presentazione della lettera X immediatamente preceduta dalla lettera A.²² I pazienti con TS isolata sembrano non differire in maniera sostanziale dai soggetti sani in questi compiti, mentre quelli con TS+ADHD forniscono prestazioni intermedie tra i pazienti con TS isolata e quelli con ADHD isolata.²² Sebbene rimanga ancora da chiarire l'entità del deficit attentivo nei pazienti con TS isolata, alcune misure attentive possono rientrare nello screening cognitivo di questi pazienti in ambito clinico. In particolare, l'impiego dei CPT potrebbe essere utile per il monitoraggio dell'attenzione sostenuta; va tuttavia considerato che questo tipo di test può essere influenzato dalle abilità psicomotorie del soggetto, che andrebbero pertanto esplorate nel corso della stessa valutazione.²⁵ Inoltre, i CPT

consentono di predire il sottotipo di ADHD potenzialmente presente in un soggetto con TS: infatti, gli errori di tipo esecutivo in un CPT sembrano più indicativi del sottotipo iperattività/impulsività dell'ADHD, mentre gli errori di tipo omissivo sono più spesso associati al sottotipo deficit attentivo.²⁶

Controllo inibitorio

L'acquisizione del controllo inibitorio, definito come la capacità di sopprimere risposte comportamentali apprese o stimoli distraenti che potrebbero interferire con la focalizzazione dell'attenzione ad uno specifico compito, rappresenta un elemento cruciale dello sviluppo cognitivo nell'età evolutiva.⁵ Studi di *neuroimaging* hanno svelato il ruolo centrale dei circuiti che interconnettono i nuclei della base, la corteccia prefrontale dorso-laterale e la corteccia orbitofrontale nel controllo inibitorio, lasciando ipotizzare che quest'ultimo possa essere alterato nei pazienti con TS.²⁷ Un recente studio di risonanza magnetica funzionale ha documentato come pazienti pediatrici con tic di alto grado di severità, pur portando a termine più lentamente rispetto a soggetti normali di pari età dei compiti complessi di controllo cognitivo, mostrino un'aumentata attivazione, di probabile significato compensatorio, dei nuclei dopaminergici mesencefalici e delle strutture corticali, striatali e talamiche che fanno parte della cosiddetta "via diretta" dei circuiti cortico-basali e che rappresenterebbero il substrato funzionale del controllo inibitorio.²⁸

Nei test classici che valutano il controllo inibitorio (tra cui il test di Stroop, il test di Simon ed il *flanker* test) il soggetto deve rispondere selettivamente ad una caratteristica specifica di un dato stimolo, ignorando qualunque altro stimolo distraente o conflittuale. L'interferenza prodotta da tali fattori distraenti può provenire dallo stimolo stesso sul quale si chiede al soggetto di focalizzare l'attenzione oppure da stimoli contigui. Le neuroimmagini hanno mostrato che focalizzare l'attenzione su informazioni attinenti al compito da svolgere ignorando stimoli distraenti attiva prevalentemente la corteccia prefrontale dorso-laterale. Il test di Stroop colore-parola è lo strumento più comunemente utilizzato per analizzare l'interferenza prodotta da stimoli conflittuali sullo svolgimento di un compito specifico. In questo test al soggetto si chiede di leggere il più rapidamente e precisamente possibile prima dei nomi di colori scritti con inchiostro nero, poi di nominare il colore di oggetti colorati ed infine di indicare il colore dell'inchiostro con cui sono stati scritti dei nomi di colori diversi (ad es. la parola 'verde' scritta in inchiostro rosso).²⁹ Alcuni lavori hanno documentato prestazioni significativamente peggiori in bambini ed adulti con TS rispetto a soggetti sani nello svolgimento di questo test, sebbene la presenza di un'ADHD concomitante possa aggravare in maniera sostanziale questo effetto-interferenza patologico.²⁹⁻³¹ In un recentissimo lavoro pubblicato quest'anno,

Channon e collaboratori hanno rilevato come, per lo meno negli adulti con TS isolata, siano necessari compiti inibitori più complessi e pertanto più sensibili per rilevare un deficit di controllo inibitorio.³² Ciò suggerisce che i pazienti con TS isolata potrebbero presentare alterazioni di controllo inibitorio più lievi di quelle nei pazienti con ADHD associata, ma pur sempre clinicamente rilevanti. Il corrispettivo funzionale di tale alterazione al test di Stroop potrebbe consistere nella persistente iper-attivazione (in fMRI) dei circuiti prefronto-striatali durante l'esecuzione del test nei pazienti con TS, mentre nei soggetti sani tale iper-attivazione è riscontrabile solo in età evolutiva, scomparendo gradualmente con l'acquisizione di un normale controllo inibitorio.³³

Un altro test impiegato per rilevare un deficit di controllo inibitorio in pazienti con TS è il *flanker test* di Eriksen. In questo compito si chiede ai soggetti di produrre delle risposte in base all'orientamento di uno stimolo test rappresentato da una freccia rivolta verso destra o verso sinistra situata al centro dello schermo di un computer e circondata, nella periferia dello schermo, da una o più frecce di direzione uguale o contraria a quella centrale (stimoli distraenti). I pazienti con TS isolata commettono più errori rispetto ai controlli sani quando gli stimoli distraenti hanno direzione opposta rispetto allo stimolo test; inoltre, la performance peggiora progressivamente all'aumentare della severità dei tic, a suggerire che il deficit del controllo inibitorio potrebbe avere una base fisiopatologica comune a quella dei tic stessi.³⁴

Il controllo inibitorio può essere misurato anche analizzando il cosiddetto effetto di *priming* negativo. Questo effetto, riscontrabile nell'individuo normale, consiste in una risposta più lenta ad uno stimolo attivamente ignorato in un compito precedente.⁵ Il *priming* negativo può essere esplorato mostrando al soggetto delle stringhe di 5 lettere e chiedendogli di premere il pulsante della tastiera solo quando la seconda e la quarta lettera di ciascuna stringa sono uguali tra loro, ignorando così le altre tre lettere della stringa; se, nella stringa successiva, la lettera che occupa la seconda e/o la quarta posizione è uguale alla lettera ignorata (in prima, terza e quinta posizione) nella stringa precedente, la risposta del soggetto è rallentata per effetto di *priming* negativo. Nei pazienti con TS il *priming* negativo, dipendente dall'integrità della corteccia frontale, sembra significativamente meno pronunciato che nei soggetti normali di pari età, sebbene ciò possa, almeno in parte, dipendere dalla concomitanza di una diagnosi di ADHD.^{35,36}

Altri test neuropsicologici che esplorano il controllo inibitorio, ma attraverso risposte verbali, e che sono risultati alterati in pazienti con TS sono i test di completamento di frasi, tra cui il test di Hayling.^{34,37,38} In questo test, al soggetto viene chiesto di completare una serie di frasi prima con parole appropriate al contesto e successivamente con parole non attinenti al contesto della frase; in questa seconda parte del test il soggetto deve rispondere inibendo la risposta preponderante, vale a dire la parola appropriata. L'esecuzione di questo compito coinvolge l'attivazione della

corteccia cingolata anteriore, dei giri frontali medio ed inferiore, e risulta alterata in pazienti con lesioni del lobo frontale.³⁴

Sebbene la gran parte dei lavori sperimentali evidenzia un deficit del controllo inibitorio in pazienti con TS, alcuni lavori recenti hanno ipotizzato che, almeno in un sottogruppo di pazienti, la flessibilità cognitiva nell'ambito delle funzioni esecutive possa al contrario essere più efficace rispetto a soggetti normali. Per esplorare quest'ipotesi, Mueller e collaboratori hanno utilizzato una serie di compiti oculomotori, nei quali ai soggetti veniva chiesto di alternare in maniera costante, con e senza indicazione di un segnale preparatorio, movimenti pro-saccadici (nei quali i soggetti effettuavano delle saccadi dirette verso bersagli visivi ben definiti) a movimenti anti-saccadici (cioè saccadi nella direzione opposta a quella del bersaglio visivo, compito questo che richiedeva un alto grado di controllo cognitivo).^{39,40} In condizioni normali, passare da un compito pro-saccadico ad uno anti-saccadico (e viceversa) risulta cognitivamente più impegnativo rispetto al ripetere per due volte consecutive lo stesso compito (fenomeno definito 'switch cost'). In questo lavoro, i bambini con TS isolata non differivano da soggetti sani nella velocità di esecuzione di compiti ripetuti consecutivamente, ma, sorprendentemente, commettevano meno errori e risultavano più veloci nei passaggi da un compito all'altro (da pro-saccade ad anti-saccade o viceversa). Una possibile interpretazione di questo risultato è che tale potenziamento del controllo inibitorio e della flessibilità cognitiva rappresenti una sorta di guadagno funzionale secondario alla continua necessità da parte di questi pazienti di sopprimere movimenti involontari (i tic). Sarà interessante in futuro esplorare se questa caratteristica sia riscontrabile nella maggioranza, o solo in un sottogruppo, di pazienti con TS, in che modo essa correli con la severità della sintomatologia ticcosa, e quale valore prognostico possa avere in funzione della persistenza di tale sintomatologia nell'età adulta. A conferma di questi risultati, inoltre, è stato ripetutamente documentato che le prestazioni dei soggetti con TS isolata in test comunemente impiegati nella pratica clinica per esplorare la flessibilità cognitiva nell'ambito delle funzioni esecutive (ad esempio, il *Wisconsin Card Sorting Test*) sono sovrapponibili a quelle di soggetti normali della stessa età, ma anche che tali prestazioni risultano alterate in soggetti con un'ADHD concomitante.^{8,29,31,38,41,42}

Memoria di lavoro

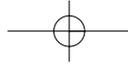
Nell'ambito delle funzioni esecutive fondamentali, la memoria di lavoro (*working memory*, WM) rappresenta un dominio fondamentale che consente il mantenimento temporaneo delle informazioni allo scopo di utilizzarle per la produzione di attività complesse. Uno studio di risonanza magnetica funzionale ha documentato il possibile coinvolgimento della WM nel profilo di alterazione delle funzioni esecutive nei

pazienti con TS.⁴³ Allo scopo di identificare in questi pazienti le regioni cerebrali responsabili di alterazioni cognitive dipendente da un'alterata trasmissione dopaminergica, Hershey e collaboratori hanno analizzato il correlato funzionale di un compito coinvolgente la WM dopo infusione di L-dopa in adulti con TS mai precedentemente trattati e soggetti sani di controllo. Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con TS iper-attivavano durante il compito la corteccia parietale, il giro frontale mediale ed il talamo, ma tale iper-attivazione veniva normalizzata dall'infusione di L-dopa.⁴³ Nonostante questo risultato suggerisca un'alterazione dei meccanismi che sottendono la WM nei pazienti con TS isolata, la maggior parte degli studi neuropsicologici non ha riscontrato chiare alterazioni di questo dominio cognitivo, né in pazienti pediatrici né in soggetti adulti con TS.^{34,37,42-47} Come osservato a proposito della flessibilità cognitiva, anche per la WM la presenza di ADHD in comorbidità può avere un effetto peggiorativo nelle prestazioni in compiti sperimentali.^{30,31,48} Tuttavia, va sottolineato che i diversi lavori che hanno esplorato la WM nella TS hanno utilizzato una gamma eterogenea di paradigmi sperimentali, alcuni dei quali caratterizzati da test di ampia diffusione nella pratica clinica (ad esempio, il *Digit Span*), altri caratterizzati da compiti o test non standardizzati per la pratica clinica, e pertanto fortemente dipendenti dalle variabili del contesto sperimentale.

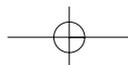
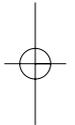
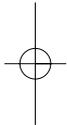
Conclusioni

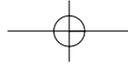
La maggior parte della letteratura neuropsicologica relativa alla TS è a sostegno dell'esistenza di un profilo disfunzionale cognitivo in questi pazienti, sebbene esista un certo grado di disomogeneità di metodi e risultati tra i diversi studi per gran parte dei domini funzionali esplorati. I pazienti con TS presentano due aree funzionali, abilità motorie fini associate a controllo visuo-percettivo e capacità di controllo inibitorio, per le quali la maggioranza degli studi dimostra prestazioni cognitive significativamente diverse da quelle di soggetti sani di pari sesso ed età. Nel primo caso, le prestazioni su alcuni compiti d'integrazione visuo-motoria correlano con la severità di malattia e probabilmente hanno anche un effetto predittivo sull'evoluzione complessiva del disturbo negli anni successivi all'età pediatrica. Nel secondo caso, i pazienti con TS mostrano generalmente un deficit di controllo inibitorio, valutato attraverso diversi paradigmi sperimentali, sebbene in alcuni pazienti con TS isolata compiti di tipo oculo-motorio rivelino un potenziamento del controllo cognitivo, probabilmente a seguito della continua attività di soppressione volontaria dei tic stessi. Rimane da approfondire la reale efficienza dei meccanismi di controllo dell'attenzione e della memoria di lavoro nei pazienti con TS.

Il profilo disfunzionale cognitivo dei pazienti con TS è coerente con un preponderante coinvolgimento dei circuiti prefronto-striato-talamo-corticali nella fisiopatolo-



gia della sindrome. Tuttavia, il *caveat* principale della letteratura neuropsicologica dedicata alla TS consiste nel fatto che solo una minoranza di lavori ha esplorato funzioni cognitive in pazienti con la forma isolata della sindrome (vale a dire, in assenza delle comorbidità principali). In particolare, il grado di comorbidità con sintomi riconducibili all'ADHD sembra essere il principale fattore confondente in lavori di questo tipo, e i pochi studi comparativi disponibili suggeriscono che i pazienti con TS associata ad ADHD si discostano, sotto il profilo delle funzioni esecutive, da quelli con TS isolata. Questi ultimi, tuttavia, sembrano presentare un 'danno cognitivo di minore entità', la cui identificazione richiede una valutazione con test di maggiore sensibilità; sono necessarie nuove indagini per approfondire l'impatto reale di tale danno cognitivo di minore entità sulla funzionalità sociale ed accademica di questi pazienti e sulla loro qualità di vita complessiva.





APPENDICE

Proposta di valutazione neuropsicologica nei pazienti con TS

Test di primo livello (comprendenti test che analizzano domini funzionali che risultano alterati nella maggior parte degli studi sperimentali)

Uno screening preliminare approfondito per l'identificazione delle principali comorbidità (in particolare ADHD e OCD) è assolutamente raccomandato nel corso della prima valutazione di tutti i pazienti con TS

Test di Stroop colore-parola (il test che ha mostrato la maggiore riproducibilità nel rilevare alterazioni del controllo inibitorio nei pazienti con TS)

Purdue Pegboard Task (strumento di soddisfacente riproducibilità e di relativa pratica applicazione per la valutazione delle abilità motorie fini nei pazienti con TS; risulta promettente anche come indicatore prognostico di decorso della malattia)

Test di secondo livello (comprendenti test che analizzano domini funzionali che risultano alterati in alcuni, ma non in tutti, gli studi sperimentali e/o test potenzialmente utili ma non ancora standardizzati per una vasta applicazione in ambito clinico e/o test in grado di fornire informazioni indirette circa la presenza di comorbidità)

Test di livello

– Screening per la presenza di disturbi dell'apprendimento

– *Continuous performance tests* (per la valutazione dell'attenzione sostenuta)

Paradigmi di *priming* negativo o Test di completamento di frasi (per la valutazione del controllo inibitorio)

– *Wisconsin Card Sorting Test* (per la valutazione della flessibilità cognitiva)

– *Rey-Osterreith Complex Figure test* o Test di integrazione visuo-motoria di Beery (per la valutazione dell'integrazione visuo-motoria)

Terzo livello (test standardizzati per la pratica clinica che analizzano domini funzionali generalmente riscontrati come normali nei pazienti con TS)

Torre di Londra (per la valutazione delle abilità di pianificazione e di organizzazione di sequenze motorie complesse)

– *Digit Span* (per la valutazione della memoria di lavoro)

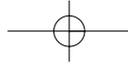


BIBLIOGRAFIA

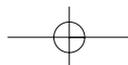
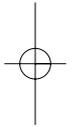
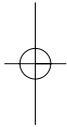
- 1) **American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition text revision (DSM-IV-TR), American Psychiatric Association Press, Washington, DC 2000.**
- 2) Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002; 360:1577-1586.
- 3) Swain JE, Scahill L, Lombroso PJ, King RA, Leckman JF. Tourette syndrome and tic disorders: a decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:947-968.
- 4) Singer HS. Tourette's syndrome: from behaviour to biology. *Lancet Neurol* 2005; 4:149-159.
- 5) Stern ER, Blair C, Peterson BS. Inhibitory deficits in Tourette's syndrome. *Dev Psychobiol* 2008; 50:9-18.
- 6) Peterson BS, Staib L, Scahill L, Zhang HP, Anderson C, et al. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:427-440.
- 7) Bornstein RA. Neuropsychological performance in children with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 1990; 33:73-81.
- 8) Schuerholz LJ, Baumgardner TL, Singer HS, Reiss AL, Denckla MB. Neuropsychological status of children with Tourette's syndrome with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 1996; 46:958-965.
- 9) Burd L, Freeman RD, Klug MG, Kerbeshian J. Tourette syndrome and learning disabilities. *BMC Pediatr* 2005; 5:34.
- 10) Huckeba W, Chapieski L, Hiscock M, Glaze D. Arithmetic performance in children with Tourette syndrome: relative contribution of cognitive and attentional factors. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 30:410-420.
- 11) Como PG. Neuropsychological function in Tourette syndrome. *Adv Neurol* 2001; 85:103-111.
- 12) Yeates KO, Bornstein RA. Neuropsychological correlates of learning disability subtypes in children with Tourette's syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 1996; 2:375-382.
- 13) Bloch MH, Sukhodolsky DG, Leckman JF, Schultz RT. Fine-motor skill deficits in childhood predict adulthood tic severity and global psychosocial functioning in Tourette's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47:551-559.
- 14) Knudsen EI. Fundamental components of attention. *Annu Rev Neurosci* 2007; 30:57-78.
- 15) Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1993; 150:98-102.
- 16) Georgiou N, Bradshaw JL, Phillips JG, Bradshaw JA, Chiu E. The Simon effect and attention deficits in Gilles de la Tourette's syndrome and Huntington's disease. *Brain* 1995; 118:1305-1318.

- 17) Georgiou N, Bradshaw JL, Phillips JG. Directed attention in Gilles de la Tourette syndrome. *Behav Neurol* 1998; 11:85-91.
- 18) Mei Yoke Goh A, Bradshaw JL, Bradshaw JA, Georgiou-Karistinis N. Inhibition of expected movements in Tourette's syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24:1017-1031.
- 19) Yuen T, Bradshaw JL, Sheppard D, Lee P, Georgiou-Karistinis N. Inhibition of return in children with Tourette's syndrome and comorbid forms: a preliminary study. *Child Neuropsychol* 2005; 11:393-411.
- 20) van Woerkom TC, Roos RA, van Dijk JG. Altered attentional processing of background stimuli in Gilles de la Tourette syndrome: a study in auditory event-related potentials evoked in an oddball paradigm. *Acta Neurol Scand* 1994; 90:116-123.
- 21) Johannes S, Wieringa BM, Nager W, Muller-Vahl KR, Dengler R, et al. Electrophysiological measures and dual-task performance in Tourette syndrome indicate deficient divided attention mechanisms. *Eur J Neurol* 2001; 8:253-260.
- 22) Shucard DW, Benedict RH, Tekok-Kilic A, Lichter DG. Slowed reaction time during a continuous performance test in children with Tourette's syndrome. *Neuropsychology* 1997; 11:147-155.
- 23) Sherman EM, Shepard L, Joschko M, Freeman RD. Sustained attention and impulsivity in children with Tourette syndrome: comorbidity and confounds. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20:644-657.
- 24) Greimel E, Herpertz-Dahlmann B, Gunther T, Vitt C, Konrad K. Attentional functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder with and without comorbid tic disorder. *J Neural Transm* 2008; 115:191-200.
- 25) Osmon DC, Smerz JM. Neuropsychological evaluation in the diagnosis and treatment of Tourette's syndrome. *Behav Modif* 2005; 29:746-783.
- 26) Halperin JM, Wolf LE, Pascualvaca DM, Newcorn JH, Healey JM, et al. Differential assessment of attention and impulsivity in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27:326-329.
- 27) Bradshaw JL. *Developmental disorders of the frontostriatal system: neuropsychological, neuropsychiatric and evolutionary perspectives (Brain damage, behaviour and cognition)*. Philadelphia: Taylor & Francis Inc; 2001.
- 28) Baym CL, Corbett BA, Wright SB, Bunge SA. Neural correlates of tic severity and cognitive control in children with Tourette syndrome. *Brain* 2008; 131:165-179.
- 29) Roessner V, Becker A, Banaschewski T, Rothenberger A. Executive functions in children with chronic tic disorders with/without ADHD: new insights. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16 Suppl 1:36-44.
- 30) Chang SW, McCracken JT, Piacentini JC. Neurocognitive correlates of child obsessive compulsive disorder and Tourette syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29:724-733.

- 31) Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction* 2006; 101:534-547.
- 32) Channon S, Drury H, Martinos M, Robertson MM, Orth M, Crawford S. Tourette's syndrome (TS): inhibitory performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology* 2009; 23:359-366.
- 33) Marsh R, Zhu H, Wang Z, Skudlarski P, Peterson BS. A developmental fMRI study of self-regulatory control in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164:955-966.
- 34) Crawford S, Channon S, Robertson MM. Tourette's syndrome: performance on tests of behavioural inhibition, working memory and gambling. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46:1327-1336.
- 35) Swerdlow NR, Magulac M, Filion D, Zinner S. Visuospatial priming and latent inhibition in children and adults with Tourette's disorder. *Neuropsychology* 1996; 10:485-494.
- 36) Ozonoff S, Strayer DL, McMahon WM, Filloux F. Inhibitory deficits in Tourette syndrome: a function of comorbidity and symptom severity. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39:1109-1118.
- 37) Channon S, Sinclair E, Waller D, Healey L, Robertson MM. Social cognition in Tourette's syndrome: intact theory of mind and impaired inhibitory functioning. *J Autism Dev Disord* 2004; 34:669-677.
- 38) Channon S, Gunning A, Frankl J, Robertson MM. Tourette's syndrome (TS): cognitive performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology* 2006; 20:58-65.
- 39) Mueller SC, Jackson GM, Dhalla R, Datsopoulos S, Hollis CP. Enhanced cognitive control in young people with Tourette's syndrome. *Curr Biol* 2006; 16:570-573.
- 40) Jackson GM, Mueller SC, Hambleton K, Hollis CP. Enhanced cognitive control in Tourette syndrome during task uncertainty. *Exp Brain Res* 2007; 182:357-364.
- 41) Cirino PT, Chapieski LM, Massman PJ. Card sorting performance and ADHD symptomatology in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22:245-256.
- 42) Vertè S, Geurts HM, Roeyers H, Oosterlaan J, Sergeant JA. Executive functioning in children with autism and Tourette syndrome. *Dev Psychopathol* 2005; 17:415-445.
- 43) Hershey T, Black KJ, Hartlein JM, et al. Cognitive-pharmacologic functional magnetic resonance imaging in Tourette syndrome: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2004; 55:916-925.
- 44) de Groot CM, Yeates KO, Baker GB, Bornstein RA. Impaired neuropsychological functioning in Tourette's syndrome subjects with co-occurring obsessive-compulsive and attention deficit symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9:267-272.



- 45) Harris EL, Schuerholz LJ, Singer HS, et al. Executive function in children with Tourette syndrome and/or attention deficit hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 1995; 1:511-516.
- 46) Stebbins GT, Singh J, Weiner J, Wilson RS, Goetz CG, et al. Selective impairments of memory functioning in unmedicated adults with Gilles de la Tourette's syndrome. *Neuropsychology* 1995; 9:329-337.
- 47) Ozonoff S, Jensen J. Brief report: specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1999; 29:171-177.
- 48) Verté S, Guerts HM, Roeyers H, Oosterlaan J, Sergeant JA. The relationship of working memory, inhibition, and response variability in child psychopathology. *J Neurosci Meth* 2006; 151:5-14.



LE SINDROMI CEREBELLARI

Marco Molinari

IRCCS Fondazione Santa Lucia Via Ardeatina 306 00179 Roma

Il cervelletto è stato a lungo associato esclusivamente alla funzione di controllo motorio. Dagli anni ottanta del secolo scorso, prima in modo timido e poi sempre con maggiore autorevolezza, la letteratura neurologica ha progressivamente esteso il contributo cerebellare anche a funzioni non motorie, sino ad includere un largo ambito di funzioni cognitive. L'interesse in tale campo di indagine è testimoniato dalla crescita progressiva del numero di pubblicazioni sull'argomento (Figura 1). Tale rivoluzione concettuale sulle funzioni cerebellari è sostenuta da un numero sempre più vasto di evidenze neuroanatomiche, neurofisiologiche, cliniche e di neuro immagini.

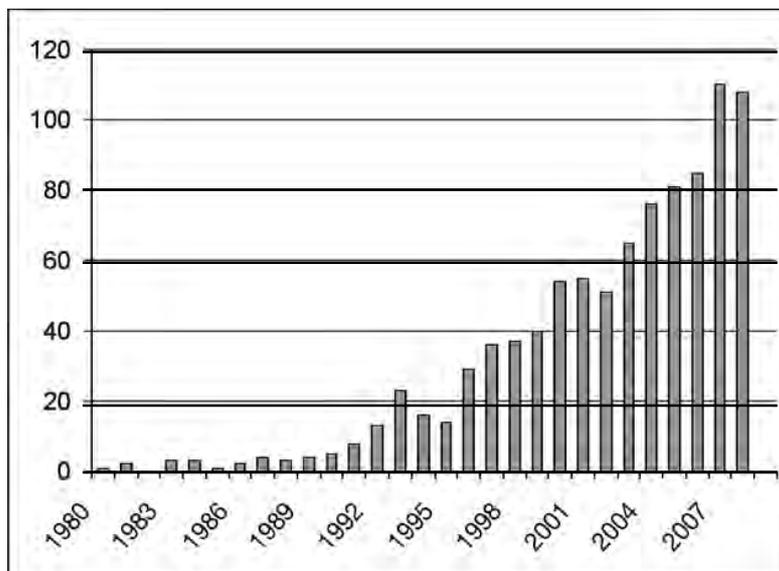


Figura 1: Ricerca su medline "Cerebellum AND Cognition". Numero di articoli per anno.

Sviluppo filogenetico cerebellare e neocorticale.

Nel corso dell'evoluzione filogenetica il cervelletto si espande progressiva in modo paragonabile soltanto a quanto si osserva per la corteccia cerebrale. Questa crescita avviene attraverso due vie principali: una crescita imponente delle dimensioni cerebellari ed un incremento delle connessioni che collegano il cervelletto alla neocor-

teccia. E' da notare come lo sviluppo filogenetico cerebellare sia parallelo allo sviluppo delle aree corticali associative e non a quello delle aree motorie o somatosensitive. In linea con la stretta interrelazione con le aree associative, le aree cerebellari filogeneticamente più recenti non sono sede di funzioni motorie ma intervengono in compiti cognitivi. Ad esempio, una lesione stereotassica della parte filogeneticamente più recente del nucleo dentato non produce alcun deficit motorio, mentre lesioni vascolari dello stesso nucleo sono associate a disturbi cognitivi [Stoodley and Schmahmann 2009]. Così come la corteccia motoria utilizza l'input cerebellare per realizzare prestazioni motorie rapide e accurate (destrezza motoria), allo stesso modo si può ipotizzare che le corteccie associative agiscano di concerto con il cervelletto per eseguire compiti concettuali in modo rapido e accurato (destrezza mentale) [Ito 2005]. È ragionevole considerare, dunque, l'incremento nelle dimensioni del cervelletto nel corso della filogenesi sia associato con lo sviluppo di quelle capacità squisitamente umane quali il linguaggio, l'apprendimento procedurale, il controllo emozionale: ossia con la capacità umana di comunicazione sociale.

Cervelletto ed elaborazione visuospaziale.

Attraverso i nostri sensi noi percepiamo lo spazio e attraverso una elaborazione centrale viene costruita una rappresentazione spaziale interna, cognitiva, che è stata denominata "spazio cognitivo". Le informazioni acquisite sono utilizzate per costruire una "mappa cognitiva", ossia una rappresentazione neurale dell'ambiente che guida l'orientamento ed il comportamento. Tale funzione è sostenuta da una rete le cui caratteristiche sono state oggetto di numerosi studi mettendo a fuoco i diversi ruoli di strutture centrali corticali e sottocorticali. In modo schematico possiamo considerare l'ippocampo coinvolto nella formazione delle mappe spaziali, la corteccia frontale nell'apprendimento delle relazioni tra stimoli esteroceettivi, la corteccia parietale nell'elaborare le informazioni spaziali allocentriche, nonché i gangli della base per la elaborazione di informazioni spaziali egocentriche. Più recentemente anche il cervelletto è stato inserito fra le strutture necessarie per l'apprendimento spaziale, soprattutto per quanto riguarda gli aspetti procedurali [Molinari and Leggio 2007]. L'ipotesi di un coinvolgimento cerebellare nelle funzioni spaziali è supportata non solo da studi sperimentali su animali, ma anche da evidenze cliniche, con la dimostrazione di deficit di elaborazione visuospaziale in pazienti con lesioni cerebellari [Molinari *et al.* 2004].

Cervelletto e linguaggio.

Tradizionalmente si ritiene che le capacità verbali degli esseri umani dipendano da alcune aree filogeneticamente nuove della corteccia cerebrale. Non è altrettanto

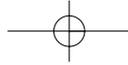
comunemente accettato che le aree filogeneticamente più recenti del cervelletto possano essere importanti in quest'ambito. D'altra parte sono sempre maggiori le dimostrazioni dell'importanza dell'elaborazione cerebellare in compiti quali fluidità verbale, costruzione grammaticale, memoria di lavoro verbale.

Cervelletto e fluidità verbale. Leggio e collaboratori. [Leggio *et al.* 2000] hanno studiato la fluidità verbale in pazienti con danni cerebellari valutando sia la fluidità fonemica che quella semantica. I deficit si sono riscontrati prevalentemente in compiti di fluidità verbale, suggerendo un ruolo specifico del cervelletto in quest'abilità. Oltretutto è presente una specificità emisferica concorde con il pattern di lateralizzazione neocorticale. I pazienti con lesioni cerebellari sinistre presentano prestazioni migliori di quelli con lesioni destre.

Cervelletto e agrammatismo. Ulteriori evidenze del coinvolgimento del cervelletto nei processi linguistici derivano da studi sulle caratteristiche grammaticali del linguaggio in corso di lesioni cerebellari. Silveri e collaboratori hanno riportato sin dal 1994 [Silveri *et al.* 1994] il caso di un soggetto con lesione cerebellare focale destra e deficit linguistico grammaticale specifico all'interno di un quadro di intelligenza e di capacità cognitive del tutto normale. Il paziente descritto presentava abilità linguistiche normali per tutti i parametri (compresa la comprensione di frasi), eccetto la presenza di una notevole disartria e agrammatismo. Agrammatismo che è risultato, limitato al linguaggio spontaneo. Da questo studio iniziale diversi gruppi di ricerca hanno successivamente confermato il coinvolgimento del cervelletto in diversi aspetti funzionali del linguaggio [De Smet *et al.* 2007].

Cervelletto e memoria di lavoro verbale.

Evidenze sia cliniche sia di neuro immagini sono a favore di un coinvolgimento del cervelletto in compiti di memoria verbale a breve termine. La prima osservazione clinica in questo ambito ha interessato un paziente con una lesione neoplastica, nella porzione destra del cervelletto. Il paziente descritto presentava un esame neuropsicologico normale, eccetto per la presenza di un ridotto span verbale e di una rapida dimenticanza di materiale verbale [Leggio, Silveri, Petrosini, and Molinari 2000]. Lo studio delle diverse componenti della memoria verbale, magazzino fonologico a breve termine e sistema di rievocazione, ha permesso di identificare il locus funzionale del deficit a livello del buffer di uscita fonologico con risparmio della funzionalità del magazzino fonologico. In seguito, diversi studi hanno confermato l'importanza delle interazioni cerebro cerebellari per la funzionalità della memoria verbale a breve termine. Il confronto fra i diversi studi ha messo in luce come lesioni cerebellari diverse sono in grado di determinare alterazioni funzionali in moduli cognitivi distinti del sistema working memory verbale [Chiricozzi *et al.* 2008].

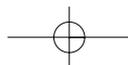


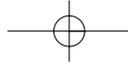
La sindrome cerebellare cognitiva-affettiva.

In un articolo, che è ormai un classico della letteratura scientifica, Schmahmann e Sherman [Schmahmann and Sherman 1998] hanno descritto nel 1998 una sindrome neurologica caratterizzata da disturbi affettivi e cognitivi in soggetti con danno cerebellare focale. Il quadro clinico include: Disturbi delle funzioni esecutive: difficoltà nella pianificazione, nel ragionamento astratto, nella memoria di lavoro, nella fluidità verbale; Disturbi visuospatiali: disorganizzazione visuo-spaziale, alterazioni nella memoria visuo-spaziale; Cambiamenti di personalità: comportamento inappropriato o disinibito, labilità affettiva; Difficoltà linguistiche: disprosodia, agrammatismo, anomia. Nella descrizione della sindrome particolare attenzione è stata posta alla discriminazione fra impairment motorio e impairment cognitivo. Ad esempio non vi è correlazione fra incapacità motoria e punteggi di QI verbale, né si possono considerare i bassi punteggi ottenuti in compiti sequenziali a bassa richiesta motoria, quali i test di riordinamento di storie figurate o di ricostruzione di oggetti, come conseguenza del danno motorio. Anche nei tests che richiedono una significativa componente motoria (come nella figura complessa di Rey) i pazienti con lesione cerebellare mostrano una maggiore difficoltà nella pianificazione del disegno piuttosto che nella esecuzione di tratti grafici. In sintesi le sindromi cerebellari motorie e cognitivo/affettiva non presentano andamenti paralleli ed è quindi verosimile che siano il risultato di lesioni cerebellari diverse. Questa ipotesi è stata riproposta recentemente in una studio di metanalisi incentrato sulla correlazione fra quadri lesionali in risonanza e sindromi cliniche. I disturbi cognitivi sarebbero particolarmente evidenti in caso di lesioni del lobo posteriore e del verme. Al contrario, in caso di lesioni del lobo anteriore sarebbero prevalenti i disturbi motori [Stoodley and Schmahmann 2009]. Nel suo complesso la sindrome cerebellare cognitiva-affettiva è stata considerata come dovuta ad una “dismetria del pensiero”, in pratica ad una mancata coordinazione nel comportamento cognitivo ed affettivo analoga all’incoordinazione motoria osservata in corso delle patologie cerebellari.

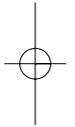
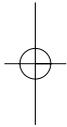
Cervelletto e controllo in “feed forward”

Nell’ambito della fisiologia motoria esiste una convergenza nel considerare il cervelletto una delle strutture chiave per lo sviluppo dei sistemi di controllo in feed forward o sistemi di controllo predittivi. Secondo l’impostazione teorica prevalente per ottenere un controllo motorio preciso il sistema nervoso deve essere in grado di prevedere le conseguenze di un determinato comando motorio in relazione al contesto. In altre parole il sistema deve essere in grado di prevedere cosa succede se muovo un arto su una superficie inclinata piuttosto che sul ghiaccio, oppure se devo alzare un peso di 10 Kg o uno di 50 Kg, e così via. Per ottenere questo risultato si è





ipotizzato che il sistema nervoso sia in grado di costruire dei modelli, i cosiddetti “template”, che codificano lo stato attuale e futuro del sistema. Il cervelletto è considerato la struttura principe necessaria per la formazione di questi template [Bastian 2006]. Tale meccanismo di controllo predittivo non sarebbe limitato al sistema motorio, ma interverrebbe anche in ambiti somatosensoriali [Restuccia *et al.* 2007], cognitivi [Molinari *et al.* 2009] e comportamentali [Leggio *et al.* 2008].



REFERENCE LIST

- Bastian AJ. Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. *Curr.Opin.Neurobiol.* 2006; 16: 645-649.
- Chiricozzi FR, Clausi S, Molinari M, Leggio MG. Phonological short-term store impairment after cerebellar lesion: A single case study. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1940-1953.
- De Smet HJ, Baillieux H, De Deyn PP, Marien P, Paquier P. The cerebellum and language: the story so far. *Folia Phoniatr.Logop.* 2007; 59: 165-170.
- Ito M. Bases and implications of learning in the cerebellum—adaptive control and internal model mechanism. *Prog.Brain Res.* 2005; 148: 95-109.
- Leggio MG, Silveri MC, Petrosini L, Molinari M. Phonological grouping is specifically affected in cerebellar patients: a verbal fluency study. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2000; 69: 102-106.
- Leggio MG, Tedesco AM, Chiricozzi FR, Clausi S, Orsini A, Molinari M. Cognitive sequencing impairment in patients with focal or atrophic cerebellar damage. *Brain* 2008; 131: 1332-1343.
- Molinari M, Petrosini L, Misciagna S, Leggio MG. Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2004; 75: 235-240.
- Molinari M, Restuccia D, Leggio MG. State Estimation, Response Prediction, and Cerebellar Sensory Processing for Behavioral Control. *Cerebellum.* 2009.
- Molinari M, Leggio MG. Cerebellar information processing and visuospatial functions. *The Cerebellum* 2007; 6: 214-220.
- Restuccia D, Della MG, Valeriani M, Leggio MG, Molinari M. Cerebellar damage impairs detection of somatosensory input changes. A somatosensory mismatch-negativity study. *Brain* 2007; 130: 276-287.
- Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome [see comments]. *Brain* 1998; 121 (Pt 4): 561-579.
- Silveri MC, Leggio MG, Molinari M. The cerebellum contributes to linguistic production: a case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion [see comments]. *Neurology* 1994; 44: 2047-2050.
- Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage.* 2009; 44: 489-501.

FUNCTION AND DYSFUNCTION OF THE BASAL GANGLIA IN DIFFERENT ASPECTS OF MOTOR LEARNING

M. Felice Ghilardi, Ioannis U. Isaias[^], Clara Moisello, Bernardo Perfetti

SMILab, Dept. of Physiology & Pharmacology, CUNY School of Medicine, New York, NY

[^] Parkinson Institute, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

Motor learning encompasses complex and highly integrated processes that allow for the planning, acquisition, retention and retrieval of motor skills. It has been studied with experimental tasks designed either to measure acquisition of sequential movements into a well-articulated behavior, or to test the ability to compensate for environmental changes. The learning of motor skills generally follows several phases, including an *initial acquisition phase* in which considerable improvement in performance occurs fast, usually within a single training session, followed by a phase in which further gains take place slowly, usually over several sessions of practice. The final stage is *automaticity* that can be reached when the learned task or behavior can be executed with minimal cognitive resources. Performance enhancement can also occur after sleep or after a latent period, without further practice taking place. Thus, through several processes, a motor skill can be retained, becoming resistant to interference and to time, and can be retrieved so it can be executed readily, even after long delays without further practice on the task.

There are fundamental differences in the processes and the neural substrates that are involved in visuomotor adaptation and in the acquisition of sequences and during. For instance, visuomotor adaptation usually occurs implicitly, without awareness, as subjects cannot describe the process or the nature of what they learned; moreover, errors are signaled by a continuous - or analog - stream of visual and proprioceptive information.

On the other hand, while learning ordered sequences of events or movements, subjects are usually aware of errors and successes, they can describe what they learned verbally or through other sign systems: thus, in this type of explicit learning, feedback is typically discrete and available only at the completion of individual responses or of the entire sequence. Imaging studies also have highlighted some other differences. Although basal ganglia play a role in both types of learning, the cortico-striatal systems are differentially involved: for example, the dorsolateral pre-frontal cortex loop is engaged in sequence learning but not in the implicit visuomotor adaptation. In summary, cortico-striatal and cortico-cerebellar systems are active depending on the cognitive processes required by the specific type of learning but also on the different phases of learning, as these systems are crucial for consolidating, retrieving and maintaining a learned behavior. Since cortico-striatal circuits play a

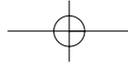
crucial role in forming, maintaining and retrieving motor memory, disorders of the basal ganglia affect the processes involved in motor learning and motor planning. Here we review recent evidence on the processes and the neural correlates of motor learning in Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD) and dystonia. In particular, we will focus our attention on sequence learning.

Sequence learning, that is the ability to acquire and link together single events or movements, represents an interesting case as different aspects of learning processes are involved. In fact, sequence learning encompasses two distinct learning components: the acquisition of the order of the elements in the sequence, and the ability to combine these elements in a single, smooth, automatic skilled behavior. We have recently used an intentional learning paradigm in an arm-reaching task to identify and measure these two components (Ghilardi et al. 2003, 2007, 2008, 2009; Moisello et al., 2009). With this task, we assessed the acquisition of the sequence order with the number of the correct anticipatory movements, a discrete variable that is defined by changes in reaction times, and with declarative scores. We have also determined the achievement of the automatic, skilled execution, by evaluating kinematic characteristics that are indicative of increased efficiency, greater accuracy and significant energy saving: anticipatory movements are more accurate, with longer duration as well as with lower peak acceleration and velocity than non-anticipatory movements. The implicit switch of the kinematic strategy is an optimization process and a fundamental part of skill acquisition: it represents a form of adaptation and a transition from the unknown, or *unpredictable*, to the known, or *predictable*, allowing subjects to save energy when possible.

The basal ganglia play a significant role in this type of behavioral learning is confirmed by the finding that patients with basal ganglia disorders exhibit deficits in these aspects.

In fact, we have recently found that PD patients exhibit a learning deficit that is more evident for the declarative component: they are slower in learning both visual and visuo-motor sequence order and use different neural networks than normal controls. Interestingly, dopaminergic therapy decreases both network activity and the acquisition of the sequence order, while deep brain stimulation increases both measures. As for the implicit component of sequence learning, we have found that patients with PD have *down-regulated* ability to switch the kinematic strategy and thus, they have difficulty in increasing energy when it is required. The energy regulation impairment significantly correlates with UPDRS motor scores.

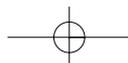
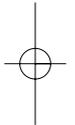
We have also studied sequence learning in two populations of subjects without clinically evident motor symptoms, but with possible involvement of the basal ganglia: non-manifesting carriers of the DYT1 gene and subjects in the pre-symptomatic stages of HD (pHD). DYT1 carriers show reduced declarative scores than in con-

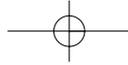


trols with an increase in the left ventral prefrontal cortex, and lateral cerebellum. However, these subjects were able to switch kinematic strategy and to modulate energy consumption like normal subjects. Despite the absence of clinical motor symptoms, pHD subjects showed a significantly lower number of correct anticipatory movements and lower declarative scores than controls in a visuo-motor sequence learning task, with a significant improvement in the learning scores in a purely visual task. However, pHD subjects have a decreased ability to decrease energy with a general *up-regulated* energy consumption.

The neural counterparts of the declarative and the implicit learning attributes are basal ganglia loops: the first is likely based on the DLPFC loop that encompasses the anterior striatum, while the second includes SMA and the putamen loop and involves the primary motor cortex, the prefrontal cortex and pre-SMA.

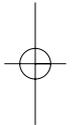
We conclude that abnormalities in energy regulation, a form of implicit adaptation process, may be part of a general impairment in trajectory formation in both early stages of PD and pHD, also when motor impairment is minimal. All these data suggest that basal ganglia are involved in the regulation of movement energetic expenditures, although the different cortico-striato-cortical loops and/or neurotransmitter systems are likely to play different roles in such a regulation.





REFERENCES:

- Ghilardi MF, Eidelberg D, Silvestri G, Ghez C. The differential effect of PD and normal aging on early explicit sequence learning. *Neurology* 60: 1313-1319, 2003.
- Ghilardi MF, Carbon M, Silvestri G, Dhawan V, Tagliati M, et al. Impaired sequence learning in carriers of the DYT1 dystonia mutation. *Ann Neurol* 54: 102-109, 2003.
- Ghilardi MF, Feigin AS, Battaglia F, Silvestri G, Mattis P, Eidelberg D, Di Rocco A. L-Dopa infusion does not improve explicit sequence learning in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:146-51.
- Ghilardi MF, Silvestri G, Feigin A, Mattis P, Zgaljardic D, Moisello C, Crupi D, Marinelli L, Dirocco A, Eidelberg D. Implicit and explicit aspects of visuomotor sequence learning in pre-symptomatic carriers of Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:457-64.
- Ghilardi MF, Moisello C, Silvestri G, Ghez C, Krakauer JW. Learning of a sequential motor skill comprises explicit and implicit components that consolidate differently. *J Neurophysiol.* 2009;101:2218-29.
- Moisello C, Crupi D, Tunik E, Quartarone A, Bove M, Tononi G, Ghilardi MF. The serial reaction time task revisited: a study on motor sequence learning with an arm-reaching task. *Exp Brain Res.* 2009;194:143-55.





APPORTO DIAGNOSTICO DELLA VBM E CORTICAL THICKNESS

Antonio Cerasa, PhD

Le tecniche di analisi morfologica cerebrale (definite anche *morphometric brainmapping*) possono essere divise in due grandi domini: le tecniche cosiddette *biased* da quelle *unbiased*. Per tecniche *biased* si intendono le metodiche che permettono una quantificazione volumetrica di uno specifico distretto o regionale cerebrale effettuata per “mano” dell’uomo, da qui nasce appunto la definizione di analisi *biased*, cioè analisi distorta. Mentre nella terminologia *unbiased* rientrano tutte quelle metodiche dove l’intervento umano è ridotto al minimo se non quasi inesistente. Si tratta quindi di tecniche semi-automatiche o completamente automatizzate che permettono una valutazione morfologica di tutti i distretti cerebrali. Generalmente queste metodiche sono rivolte alla quantificazione dei volumi cerebrali intesi sia nella loro interezza (volume della materia grigia o bianca) sia per il calcolo di singole regioni o nuclei cerebrali. Nel panorama scientifico delle neuroimmagini esistono numerosi software e metodologie *unbiased* che si occupano della analisi e quantificazione della morfologia cerebrale.

1) *Voxel-Based Morphometry (VBM)*.

Questo metodo esegue una caratterizzazione della neuroanatomia cerebrale basata sull’analisi dell’intensità del segnale pesato in T1 relativa ai diversi compartimenti tissutali. La VBM è una metodica completamente automatizzata che permette di quantificare differenze di volume voxel per voxel (www.fil.ion.ucl.ac.uk) [1]. La quantificazione non viene eseguita in termini oggettivi (es. calcolo del volume di una regione in ml) ma su un confronto statistico tra gruppi di soggetti. Lo scopo è quello di determinare se uno specifico voxel ha un’intensità differente in un gruppo rispetto all’altro. I dati prodotti non hanno però valenza clinica sul singolo paziente, ma possono essere ricondotti ad indagini fisiopatologiche su gruppi di pazienti o su patologie in generale. Ciò che questo software restituisce, quindi, sono mappe statistiche che hanno permesso di aumentare le nostre conoscenze sui meccanismi fisiopatologici e sui processi neurodegenerativi di malattie come l’Alzheimer [2], il Parkinson [3] e l’Epilessia [4]. Le procedure che permettono l’analisi di VBM sono le seguenti (Figura 1): ogni singola immagine morfologica viene normalizzata ad un template di riferimento (Montreal National Institute, MNI) utilizzando un processo di deformazione non-lineare. Questo tipo di processo matematico non ha tanto lo scopo di uguagliare ogni singola struttura cerebrale del soggetto a quella del template, quanto di accomodare la forma del cervello del singolo a quella del template. Quindi il cervello viene deformato per assomigliare il più possibile a quello di rife-



rimento e questa operazione ovviamente produce delle perdite di informazioni relative alla variabilità strutturale individuale. Parte di queste informazioni viene successivamente recuperata attraverso distinte operazioni matematiche, chiamate *Modulation* e *Smoothing*. Ogni immagine normalizzata viene poi segmentata utilizzando un algoritmo capace di riconoscere i 3 tessuti a seconda dell'intensità di segnale T1. Infine si procede all'analisi statistica voxel per voxel per determinare la presenza di fenomeni neurodegenerativi tra un gruppo verso l'altro.

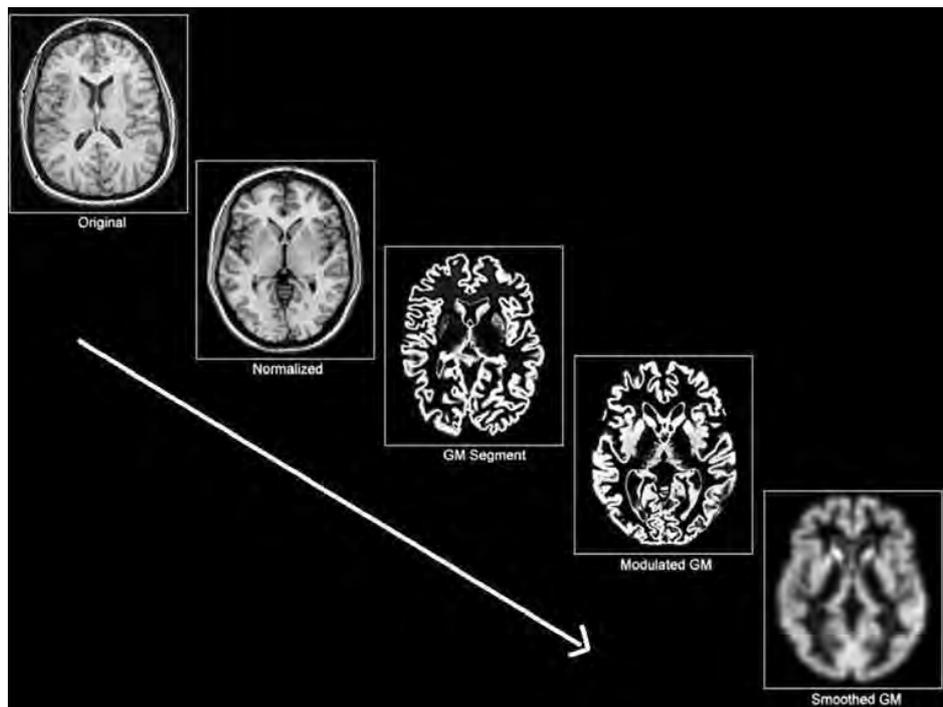


Figure 1: Le fasi principali di pre-processing della VBM. Dopo aver normalizzato e segmentato il compartimento di grigia cerebrale la VBM esegue altre due operazioni matematiche che hanno lo scopo di recuperare parte delle informazioni morfologiche perse durante il processo di normalizzazione. Nella fase di modulazione, l'intensità di segnale di ogni singolo voxel viene "modulata" cioè modificata, aggiustata a seconda di parametri di deformazione non-lineare. In altre parole, vengono registrate, durante il processo di normalizzazione, all'interno di una matrice, tutte le informazioni relative al grado di deformazione subita da ogni singolo voxel dell'immagine morfologica di partenza. Questi valori vengono poi utilizzati per modificare (in positivo o in negativo) i valori di intensità di segnale di ogni singolo voxel. In questo modo è possibile preservare la quantità assoluta di volume cerebrale e quindi anche correggere per alcuni errori

derivanti dal non perfetto processo di normalizzazione spaziale. Lo smoothing è un processo statistico che permette di modificare i dati sull'intensità di segnale di ogni singolo voxel in modo tale da avere valori generali che presentano una distribuzione parametrica e che quindi permettano delle statistiche inferenziali. Una volta terminata la fase di pre-processing, le immagini normalizzate, segmentate e modulate di ogni soggetto sono pronte per essere sottoposte ad indagini statistiche di gruppo.

2) *Cortical Thickness*: Una delle più recenti tecniche avanzate di analisi morfologica cerebrale completamente automatizzata riguarda lo studio dello spessore corticale (*Freesurfer*; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)[5]. Questo tipo di metodica parte da un concetto completamente diverso da tutte le altre tecniche presenti nel panorama scientifico: il cervello umano è un complesso sistema tridimensionale che per essere studiato e quantificato nella sua forma reale deve essere riportato ad un sistema bidimensionale e quindi geometrico. La possibilità di deformare (letteralmente: “appiattire”) la superficie della corteccia cerebrale per poterne studiare la forma e la struttura senza l'interferenza dei numerosi e complessi giri e solchi richiede un enorme impiego di algoritmi computerizzati che solo alcuni moderni software riescono a risolvere in maniera precisa (Figura 2).

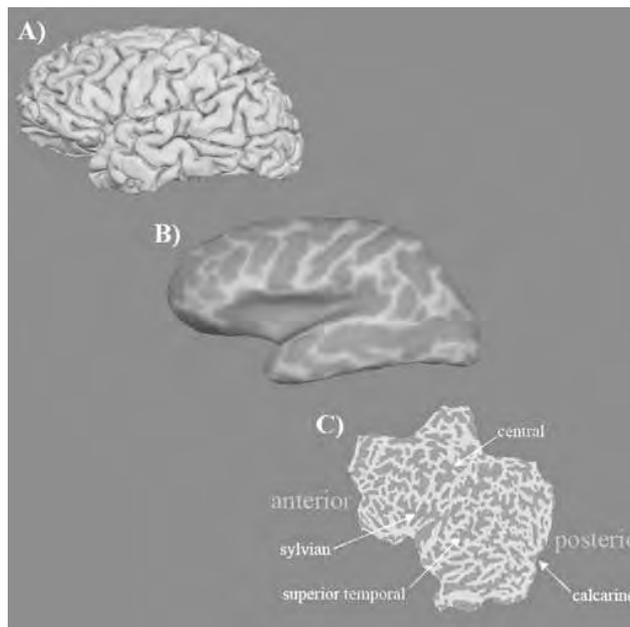


Figura 2: Processo di deformazione (appiattimento) della corteccia cerebrale umana da un sistema tridimensionale ad uno bidimensionale. (A) La corteccia cerebrale si presenta nella sua classica forma tridimensionale che non permette di inda-

gare la sua complessa natura fatta di giri (colorati in verde) e solchi. Il software per l'analisi dello spessore corticale (Freesurfer) permette di deformare la corteccia cerebrale in due fasi: (B) una fase di semi-appiattimento grazie al quale è possibile visualizzare i solchi corticali (colorati in rosso) ed una fase (C) di totale deformazione in cui tutta la corteccia cerebrale umana viene riportata da uno spazio tridimensionale ad uno bidimensionale.

Una volta che la corteccia cerebrale è riportata in uno sistema bidimensionale il software esegue la quantificazione della morfometria corticale tramite la misurazione dello spessore corticale. Questo tipo di informazione strutturale risulta quindi di gran lunga più affidabile del calcolo probabilistico delle modifiche nell'intensità di segnale T1 relative alla materia grigia (es. VBM). Per raggiungere questo scopo il software segmenta il bordo che divide materia bianca e grigia da quello della superficie corticale e voxel per voxel calcola la distanza geometrica tra questi due punti (Figura 3). Sono in corso studi per dimostrare la validità di questa metodica nell'indagine clinica su base individuale [6].

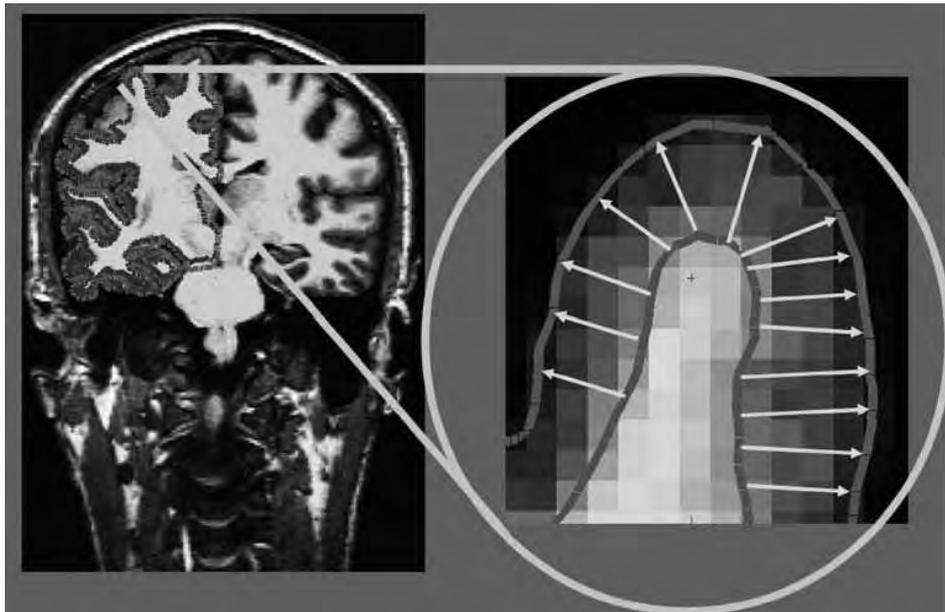
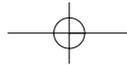


Figura 3: Ricostruzione dello spessore corticale come realizzato dal software Freesurfer. L'immagini sono state ricavate dalla guida on-line del sito ufficiale: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial>

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. Voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001;14:21–36.
- 2) Karas GB, Burton EJ, Rombouts SA, van Schijndel RA, O'Brien JT, Scheltens P, McKeith IG, Williams D, Ballard C, Barkhof F. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2003; 18: 895-907.
- 3) Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004; 127: 791-800.
- 4) Labate A, Cerasa A, Gambardella A, Aguglia U, Quattrone A. Hippocampal and thalamic atrophy in mild temporal lobe epilepsy: a VBM study. *Neurology* 2008; 71:1094-101.
- 5) Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labelling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002; 33:341–55.
- 6) Rosas HD, Salat DH, Lee SY, Zaleta AK, Pappu V, Fischl B, Greve D, Hevelone N, Hersch M. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain* 2008; 131:1057-1068.



LA RISONANZA MAGNETICA IN DIFFUSIONE NEI PARKINSONISMI

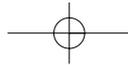
Giovanni Rizzo

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna, Bologna.

Basi fisiche della risonanza magnetica in diffusione

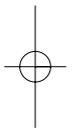
La RM pesata in diffusione (Diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DWI) è una tecnica che permette di misurare l'auto-diffusività dell'acqua e, in conseguenza delle interazioni fra le molecole d'acqua e gli ostacoli che limitano il loro movimento, fornisce informazioni riguardo a dimensioni, orientamento e forma di strutture cellulari cerebrali in vivo (Cercignani et al, 2001). Il fenomeno diffusione è la conseguenza di un movimento casuale microscopico, conosciuto come moto Browniano, in cui, per effetto dell'energia termica molecolare, ogni particella si muove continuamente ed urtandosi con le altre provoca caotici cambiamenti di direzione. Sfruttando la naturale sensibilità della RM al movimento, possiamo misurare in vivo il fenomeno diffusione, utilizzando dei gradienti sensibilizzati alla diffusione dell'acqua (*b*). In un volume di liquido le molecole sono libere di muoversi in tutte le direzioni diffondendo per distanze che aumentano in proporzione alla radice quadrata del tempo ed aumentano indefinitamente. Nei tessuti biologici la presenza di membrane, fasci di fibre mieliniche ed organuli che limitano lo spazio di diffusione, la diversa permeabilità di tali strutture, le influenze di un sistema multicompartmentale (spazio intra- ed extra-cellulare, rete capillare) ed il contributo della microcircolazione del sangue (perfusione tissutale) fanno sì che vi sia un complesso processo diffusionale. Il coefficiente di diffusione misurato in vivo dalla RM, infatti, è sempre più basso ($0.7 - 0.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in assenza di lesioni) di quello dell'acqua libera (circa $2.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ alla temperatura ambiente di 25°) ed è il risultato complessivo del cosiddetto movimento incoerente intra-voxel, non solo della diffusione. Tale coefficiente viene chiamato coefficiente di diffusione apparente (ADC) (Cercignani et al, 2001). Un altro concetto basilare nello studio della diffusione è quello di anisotropia. Nel cervello la diffusione apparente non è isotropa (uguale in tutte le direzioni) ma è anisotropa (varia nelle differenti direzioni), soprattutto nella sostanza bianca. Questo è dovuto principalmente alla direzione degli assoni ed alla mielinizzazione, ma anche al flusso assoplasmatico, al flusso del volume extracellulare, al flusso ematico capillare, ai flussi intracellulari. L'anisotropia cerebrale può essere apprezzata comparando le immagini ottenute con gradienti sensibilizzati alla diffusione applicati in più direzioni separatamente. Una migliore caratterizzazione della diffusione può quindi essere ottenuta in termini di tensore, ovvero di una matrice di numeri che descrivono la diffusione nelle diverse direzioni (Cercignani et al, 2001).





Metodologia di studio

Le sequenze di maggior impiego per lo studio dell'encefalo sono sequenze EPI con gradienti supplementari sensibilizzati ai fenomeni di diffusione su almeno i tre assi principali dello spazio (zz, xx, yy). L'intensità e durata dei gradienti è generalmente pari ad un valore di b di circa 800-1000 s/mm². Alle immagini acquisite con gradienti di diffusione sui tre piani viene sempre associata l'acquisizione di un'immagine di riferimento senza gradienti di diffusione attivi ($b = 0$), che corrisponde ad un'immagine EPI pesata in T2 e che risulta fondamentale per le successive elaborazioni. Un numero di assi uguale o superiore a 6 (zz, xx, yy, zy, zx, zy) oltre all'immagine di riferimento, è necessario per una più completa valutazione dell'anisotropia della diffusione mediante il calcolo del tensore di diffusione. In questo caso si parla di DTI (Diffusion Tensor Imaging) e non di DWI. L'elaborazione delle immagini in diffusione è in parte standardizzata e prevede la ricostruzione sia di immagini in cui è eliminata l'influenza sul contrasto dell'anisotropia della sostanza bianca (immagine isotropa), sia di immagini in cui è eliminata l'influenza del contrasto T2 (mappe di ADC). Nel caso dell'immagine isotropa, la mappa di ADC può fornire informazioni correlate alla diffusività media (MD) ($\times 10^{-3}$ mm²/s), per il cui calcolo tuttavia è necessario utilizzare i dati derivanti dagli assi supplementari ai 3 fondamentali, in altri termini dalla misura del tensore, che permettono inoltre di descrivere l'anisotropia della sostanza bianca mediante il calcolo della cosiddetta anisotropia frazionaria (FA) (espressa in percentuali di unità). (Mascalchi et al, 2005). La valutazione delle immagini pesate in diffusione (immagini isotrope) e delle mappe di ADC, MD o FA può essere eseguita soggettivamente (utile, per esempio, nello studio dell'ischemia cerebrale o di alcune patologie tumorali) oppure quantitativamente. L'analisi delle mappe permette una quantificazione non solo del danno macroscopico, evidente come aree di alterato segnale nelle immagini RM convenzionali, ma anche del danno microscopico, che non è visibile nelle immagini stesse. Le mappe di ADC, MD e FA possono essere valutate con regioni di interesse o con istogrammi. L'analisi con istogrammi in cui si rappresentano sulle ascisse i valori della misura di interesse e sulle ordinate il numero di pixel o voxel di una immagine o di una serie di immagini, offre alcuni vantaggi quali una rappresentazione sintetica della distribuzione globale del parametro, un'intrinseca elevata potenza statistica ed un'elevata riproducibilità, maggiore di quella ottenibile con aree di interesse. L'analisi con istogrammi può ovviamente determinare una perdita di informazione relativa alla distribuzione spaziale delle alterazioni. Tuttavia un parziale recupero di questa informazione è possibile mediante varie operazioni di segmentazione, come per esempio su base anatomica (emisferi cerebrali o cerebellari separatamente, verme cerebellare, tronco encefalico ecc...)(Mascalchi et al, 2005; Martinelli et al, 2007, Rizzo et al, 2008).





Applicazioni cliniche

La possibilità di rilevare un aumento o una riduzione dell'ADC di una regione o struttura cerebrale, a seconda del diverso tipo di patologia, è alla base delle potenzialità cliniche della Risonanza Magnetica in diffusione. L'ADC può diminuire per esempio in caso di edema citotossico (come nelle ischemie acute) o aumentare in caso di edema vasogenico (per esempio encefalopatia ipertensiva) o di gliosi e perdita neuronale (come nell'ischemia cronica o nelle patologie degenerative).

Sempre di più sono state le applicazioni della DWI negli ultimi anni in ambito sia clinico che di ricerca. Nelle malattie neurodegenerative, quali la malattia di Alzheimer, la corea di Huntington, i parkinsonismi, le atassie ereditarie e la malattia del motoneurone, lo studio della diffusione è in grado di dimostrare non solo il danno della sostanza grigia corticale e sottocorticale, come aree di aumento di ADC o MD, ma anche di evidenziare le associate alterazioni della sostanza bianca, come aree di aumento di ADC o MD e di riduzione di FA. In tutte queste condizioni neurodegenerative le modificazioni della diffusione sono correlate con la gravità del deficit clinico e rappresentano potenziali strumenti per la diagnosi precoce e per la valutazione della risposta a nuovi trattamenti farmacologici.

Utilizzo della DWI/DTI nello studio dei parkinsonismi

A dispetto dei criteri clinici internazionali proposti per la malattia di Parkinson idiopatica (PD) e per i diversi tipi di parkinsonismo atipico, l'accuratezza della diagnosi differenziale clinica fra queste forme rimane ancora sub-ottimale, soprattutto nelle fasi precoci di malattia. Un importante ausilio diagnostico è rappresentato sicuramente dalla Risonanza Magnetica per immagini (MRI), utile non solo nel differenziare i parkinsonismi degenerativi da quelli sintomatici, ma anche per distinguere le varie forme di parkinsonismo primitivo (Yekheleff et al, 2003). Non sono visibili di solito alterazioni RM nella malattia di Parkinson. Nell'atrofia sistemica multipla (MSA) aspetti altamente specifici sono considerati l'atrofia e l'alterazione del segnale nel putamen e nelle strutture infratentoriali (ponte, "hot cross bun sign", peduncoli cerebellari medi). Più caratteristici della paralisi sopranucleare progressiva (PSP) sono l'atrofia del mesencefalo con allargamento del terzo ventricolo e atrofia del tegmento, l'aumento di segnale del mesencefalo e delle olive inferiori, l'atrofia del lobo frontale e temporale e l'atrofia dei peduncoli cerebellari superiori. Nella degenerazione corticobasale (CBD), invece, vi è maggiore riscontro di atrofia corticale, specialmente fronto-parietale, che di solito appare asimmetrica, associata ad atrofia del corpo calloso, ipointensità putaminale ed iperintensità nella corteccia motoria o nella sostanza bianca sottocorticale in T2. Tutti questi reperti, però, si



dimostrano sufficientemente specifici ma non abbastanza sensibili, soprattutto nelle fasi di malattia più precoci (Yekhlef et al, 2003).

Nel tentativo di aumentare la sensibilità diagnostica della RM si stanno utilizzando sempre di più delle metodiche avanzate che permettano uno studio non solo qualitativo ma anche quantitativo e molto incoraggianti sono gli studi con la RM pesata in diffusione. Per quanto riguarda la malattia di Parkinson lo studio con DWI non rileva alterazioni, mentre con la DTI è stata evidenziata una riduzione dell'anisotropia frazionata (FA) nella sostanza nera (Vaillancourt et al, 2009).

Risultati interessanti riguardano i parkinsonismi atipici e la loro discriminazione reciproca e rispetto al PD. Con tale metodica infatti si rileva un aumento del coefficiente di diffusione apparente (ADC) nel putamen, nel pallido e nel caudato di pazienti con MSA e PSP rispetto ai pazienti con PD (Schocke et al, 2002; Seppi et al, 2003; Nicoletti et al, 2006). La zona interessata in maniera più significativa e con meno overlap rispetto a pazienti con PD e controlli sembra, comunque, essere il putamen, anche nei pazienti con CBD (Rizzo et al, 2008), con una sensibilità e specificità che, nella discriminazione tra PD ed MSA, sembra essere maggiore della SPECT con IBZM, del tilt test e della scintigrafia cardiaca con MIBG (Seppi et al, 2004; Köllensperger et al, 2007), ed in cui si può addirittura rilevare una progressione temporale topografica dell'alterazione (Seppi et al, 2006). L'aumento di ADC nei gangli della base, però, non discrimina i parkinsonismi atipici tra di loro, cosa che si può ottenere andando ad evidenziare le alterazioni a carico di strutture extra-striatali più specificamente coinvolte nelle differenti malattie. Nei pazienti con MSA, infatti, si rileva un aumento dell'ADC a carico dei peduncoli cerebellari medi, anche nei pazienti con la forma parkinsoniana (MSA-P) e non solo in quelli con la forma cerebellare (MSA-C) (Nicoletti et al, 2006), mentre nei pazienti con PSP un aumento dei valori di ADC è evidenziabile a livello dei peduncoli cerebellari superiori (Nicoletti et al, 2008; Rizzo et al, 2008), rispecchiando il pattern lesionale riportato dagli studi di anatomia patologica. Utilizzando questi parametri la discriminazione fra queste malattie fra di loro e rispetto al PD acquista una sensibilità e specificità molto alta. Per quanto riguarda la diagnosi di CBD si può utilizzare uno studio con istogrammi, che permette di evidenziare il maggior interessamento corticale e sottocorticale di tale parkinsonismo rispetto agli altri (Rizzo et al, 2008). Delineando, infatti, degli istogrammi che comprendano un intero emisfero, il corrispondente valore mediano di ADC risulta aumentato nei pazienti con CBD in confronto al valore mediano derivato dai pazienti con PD, PSP e controlli sani, e questa differenza è più evidente quando si considera l'emisfero controlaterale al lato corporeo clinicamente più affetto, rispecchiando l'asimmetria clinica e patologica di questo disturbo. Tale asimmetria può essere sfruttata come ulteriore parametro discriminativo utilizzando un rapporto di simmetria (symmetry ratio), che abbia al numeratore il valore mediano di ADC dell'emisfero meno alterato ed al denominatore il valo-

re mediano di ADC dell'emisfero più compromesso: ne risulta che quanto più il rapporto di simmetria è basso tanto più la patologia cerebrale è asimmetrica, essendo, invece, il valore di 1 quello corrispondente alla simmetria perfetta. Nei pazienti con CBD il rapporto di simmetria è ridotto rispetto ai pazienti con PD, PSP e controlli sani (Rizzo et al, 2008). Questi risultati, però, derivano da uno studio su pazienti con diagnosi clinica di CBD e quindi, più correttamente, con sindromi corticobasali e devono, quindi, essere valutati ed utilizzati nei limiti della bassa correlazione clinico-patologica riportata in questa patologia. Quadri clinici di sindrome corticobasale, infatti, possono poi risultare a livello neuropatologico non solo CBD ma anche PSP, degenerazione frontotemporale, malattia di Alzheimer, malattia da prioni (Josephs et al, 2006). A questo proposito, interessante è il riscontro di un aumento dei valori di ADC a livello dei peduncoli cerebellari superiori in alcuni dei pazienti con CBD, che lascia supporre che possano essere in realtà delle PSP.

In conclusione appare chiaro che l'utilizzo della RM in diffusione possa essere molto utile nell'ambito delle malattie neurodegenerative, in particolar modo nei parkinsonismi, sia in un contesto di ricerca che nella pratica clinica. L'analisi delle mappe di ADC si dimostra, infatti, molto sensibile nell'evidenziare un substrato patologico, permettendo di rilevare, più frequentemente e più accuratamente della Risonanza Magnetica convenzionale, un pattern lesionale che possa essere legato ad una patologia specifica. Fondamentali saranno studi che permetteranno di correlare i reperti di RM in diffusione con i reperti neuropatologici in pazienti che abbiano la diagnosi definita delle varie forme di parkinsonismo atipico, soprattutto in riferimento alla CBD.

BIBLIOGRAFIA

- Cercignani M, Horsfield MA. The physical basis of diffusion-weighted MRI. *J Neurol Sci.* 2001;186 :S11-4.
- Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology.* 2006; 66: 41–8.
- Köllensperger M, Seppi K, Liener C, et al. Diffusion weighted imaging best discriminates PD from MSA-P: A comparison with tilt table testing and heart MIBG scintigraphy. *Mov Disord.* 2007;22:1771-6.
- Martinelli P, Rizzo G, Manners D, et al. Diffusion-weighted imaging study of patients with essential tremor. *Mov Disord.* 2007;22:1182-5.
- Mascalchi M, Filippi M, Floris R, Fonda C, Gasparotti R, Villari N. Diffusion-weighted MR of the brain: methodology and clinical application. *Radiol Med (Torino).* 2005;109:155-97.
- Nicoletti G, Lodi R, Condino F, et al. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2006;129:2679-87.
- Nicoletti G, Tonon C, Lodi R, et al. Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:2370-6.
- Rizzo G, Martinelli P, Manners D, et al. Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain.* 2008;131:2690-700.
- Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology.* 2002;58:575-80.
- Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy. *Neurology.* 2003;60:922-7.
- Seppi K, Schocke MF, Donnemiller E, et al. Comparison of diffusion-weighted imaging and [123I]IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004;19:1438-45.
- Seppi K, Schocke MF, Mair KJ, et al. Progression of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a serial diffusion MR study. *Neuroimage.* 2006a ;31:240-5.
- Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology.* 2009;72:1378-84
- Yekhlef F, Ballan G, Macia F, Delmer O, Sourgen C, Tison F. Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *J Neural Transm.* 2003;110:151-69.

IMAGING DEL TRASPORTATORE NELLA DIAGNOSI PRECOCE DI PARKINSONISMO

Angelo Antonini

Centro Parkinson
Istituti Clinici di Perfezionamento Milano

Introduzione

La diagnosi clinica di malattia di Parkinson (PD) si basa sulla presenza di sintomi caratteristici come bradicinesia, rigidità, instabilità posturale e tremore a riposo. La dimostrazione delle caratteristiche inclusioni, i corpi di Lewy, è tuttavia indispensabile perchè la diagnosi differenziale tra PD tremore essenziale e soprattutto parkinsonismi atipici può essere difficile inizialmente o in presenza di caratteristiche cliniche sovrapponibili. Dimostrazione indiretta di questa complessità è che gli studi di neuropatologia confermano “in vita” la diagnosi di PD in soli 3/4 dei casi soprattutto se questa non viene fatta da specialisti dei disturbi del movimento. Una buona risposta alla levodopa viene spesso utilizzato per sostenere la diagnosi del PD nella clinica, ma casi di comprovato PD con scarsa risposta alla levodopa sono stati segnalati.

Inoltre il PD ha generalmente un esordio subdolo e i sintomi motori sono spesso preceduti e accompagnati da disturbi non motori, come la stipsi, la perdita dell'olfatto, disturbi del sonno (disturbo cioè il comportamento del sonno REM), depressione e apatia. La presenza di sintomi non-motori è supportata dal lavoro di Braak e coautori che suggerivano progressione della patologia dal tronco cerebrale alla corteccia. Questa ricerca pur se limitata dalla scarsa numerosità di encefali analizzati fornisce un modello di ricerca interessante per neuroprotezione. Supporta anche l'utilizzo di biomarker di imaging come strumento per dimostrare le iniziali anomalie neuro-trasmittitoriali.

La Single Photon Emission Tomography (SPECT) con radioligandi dal legame selettivo con le terminazioni nervose striatali della dopamina fornisce uno strumento obiettivo per la misurazione della degenerazione del sistema dopaminergico nigrostriatali sin dall'inizio della malattia. A questo deve essere aggiunta la elevata sensibilità alla progressione di malattia.

SPECT recettoriale del sistema dopaminergico

I traccianti SPECT disponibili per lo studio del sistema pre-sinaptico si legano selettivamente al trasportatore della dopamina (DAT).

Un gran numero di molecole marcate con ^{123}I derivati del tropano e che condividono una struttura simile alla cocaina sono state preparate ed utilizzate normalmente per studi SPECT. Il primo agente imaging DAT di successo per la SPECT è stato ^{123}I beta-CIT e sin dai primi risultati riportati nei primi anni del 1990 ha suggerito una forte correlazione tra la diminuzione nella captazione nel putamen e i sintomi PD. Nel corso degli anni altri traccianti sono stati sviluppati. I più comuni sono ^{123}I FP-CIT, ^{123}I IPT e ^{123}I altropane.

Il ligando SPECT più utilizzato oggi nel PD è ^{123}I FP-CIT.

Uno dei maggiori svantaggi nell'usare tali composti per l'imaging di routine è la distribuzione di isotopi ^{123}I . Poiché si tratta di prodotti da ciclotroni o acceleratori, non sono prontamente disponibili nelle medicine nucleari e richiedono la spedizione dai luoghi di produzione. Di conseguenza, sono relativamente costosi e meno accessibili. In alternativa, $^{99\text{mTc}}$ -labeled derivati tropane sono indagati. Solo $^{99\text{mTc}}$ TRODAT-1 è stato testato con successo in soggetti normali e pazienti PD. Questo composto ha alcuni vantaggi logistici sul ^{123}I più comunemente utilizzati SPECT-leganti, compresa l'assenza di captazione tiroidea, pronta disponibilità, la facilità di utilizzo e costi.

Applicazione Clinica

a) Supporto alla diagnosi clinica

L'efficacia nel valutare i cambiamenti nel sistema dopaminergico presinaptico nei pazienti PD è stata dimostrata con tutti i traccianti SPECT DAT: ^{123}I beta-CIT, ^{123}I FP-CIT, ^{123}I IPT, ^{123}I altropane o $^{99\text{mTc}}$ TRODAT.

Quando i segni motori cardinali necessari per una diagnosi clinica del PD diventano evidenti, addirittura 58-64% dei neuroni dopaminergici della substantia nigra (SN) sono andate perdute e il contenuto della dopamina striatale è ridotto del 60-80%. Studi di imaging del sistema dopaminergico e la conta delle cellule post-mortem di neuroni pigmentati nella SN, suggeriscono che l'inizio della perdita di neuroni dopaminergici sembra precedere di almeno 4-6 anni, la diagnosi clinica di PD. Vale la pena ricordare che in alcuni ampi studi clinici, dove i pazienti sono stati arruolati immediatamente dopo la diagnosi clinica, una percentuale significativa di pazienti ha avuto una captazione equivalente ai controlli sani. Questi individui sono stati definiti "soggetti con scansioni senza evidenza di deficit dopaminergico" (SWEDD) e rappresentano tra il 5,7 e il 14,7% dei casi clinicamente diagnosticati come PD. Inoltre, i valori di assorbimento misurati con fluorodopa PET (REAL-studio PET) e ^{123}I beta-CIT (studio ELLEDOPA) è rimasta normale dopo 2 - e 4 anni di follow-up, rispettivamente, in modo da mettere in discussione la diagnosi di PD. Alcuni di questi casi sono stati interpretati come tremori distonici. Tuttavia, spiegazioni alternative sui falsi-negativi PD con DAT SPECT sono rappresentate dalla possibilità che anomalie minima non possano essere individuate in una fase molto

precoce della malattia con una analisi qualitativa, mentre la valutazione quantitativa può essere più specifici. Uno studio più recente sugli effetti della CEP-1347 sulla progressione dei sintomi PD ha confermato l'utilità della SPECT DAT come marcatore biologico, ma non si è espressa in merito alla presenza di scansioni normali tra i soggetti esaminati.

b) La diagnosi differenziale

Tremore essenziale

Anche se la distribuzione, la frequenza, la gravità, età di insorgenza e l'evoluzione dei sintomi dovrebbe garantire una corretta identificazione del PD e ET caratteristiche sovrapposizione può fare diagnosi differenziale una sfida. Entrambi [123I]-beta-CIT e [123I]-FP-CIT generalmente non mostrano segni di alterazioni dopaminergiche in ET e [123I]FP-CIT/SPECT fornisce una specificità del 95% e una sensibilità del 80% nel discriminare da ET PD. Risultati analoghi sono stati recentemente con SPECT e [99mTc] TRODAT-1 (anche se questo composto mostra un non ottimale rapporto segnale / rumore). Tuttavia in una recente valutazione prospettica di pazienti con tremore essenziale abbiamo evidenziato che in alcuni casi di ET possono svilupparsi alterazioni del sistema dopaminergico concomitantemente con lo svilupparsi di sintomi motori suggestivi di PD. Questo dato suggerisce che in alcuni casi ET possa precedere di molti anni lo sviluppo di PD.

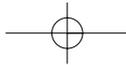
Recenti studi infine suggeriscono che l'imaging DAT ha un buon rapporto di costo-efficacia nella diagnosi differenziale tra PD e ET.

Parkinsonismo atipico

I traccianti presinaptici hanno un basso grado di accuratezza nel differenziare il PD dai parkinsonismi atipici neurodegenerativi (ad esempio, atrofia multisistemica: MSA e paralisi soprannucleare progressiva: PSP). Tuttavia, la marcata asimmetrica riduzione che si evidenzia nel DAT putaminale è più tipica del PD rispetto ai parkinsonismi atipici. Una riduzione della captazione nel mesencefalo [123I]-beta-CIT è stata evidenziata in pazienti con atrofia multisistemica (MSA-P). Tuttavia, non si può escludere che date le caratteristiche di questo tracciante, questi cambiamenti siano relativi alla perdita di terminali della serotonina, piuttosto che di neuroni dopaminergici.

Parkinsonismo vascolare (VP)

I terminali presinaptici dopaminergici sono generalmente conservati in VP, anche se una lieve riduzione si può verificare, probabilmente a causa di una degenerazione transneurale. Dal momento che, la diagnosi di VP è un concetto controverso non è chiaro se è possibile separare i valori VP dal PD in base al DAT striatale e per questo la RM deve essere ancora considerato gold standard.



Parkinsonismo farmaco-indotto (DIP)

Il parkinsonismo indotto da farmaci (DIP) è una causa frequente di parkinsonismo secondario in via di sviluppo nei pazienti in trattamento con neurolettici recettori della dopamina o il blocco degli agenti. In molti casi i pazienti recuperano dopo la sospensione del farmaco, in altri i sintomi motori persistono o peggiorano a volte suggerendo lo sviluppo del PD. DIP non è facilmente distinguibile dal PD perché si presenta con rigidità e bradicinesia. Pochi studi SPECT sono disponibili su DIP e tutti con [123I]FP-CIT/SPECT. Recentemente abbiamo descritto una significativa perdita putaminal [123I]FP-CIT/SPECT obbligatorio in alcuni pazienti DIP, coerente con la perdita di terminazioni nervose dopamina.

c) Valutazione della progressione della malattia

La progressione della malattia nel PD è stata inizialmente valutata con [123I]beta-CIT/SPECT. La riduzione media di captazione del [123I]beta-CIT nei pazienti PD è stata del 5,8% nell'arco di 15 mesi (5,6% / anno). Ulteriori studi hanno confermato una perdita annuale compresa tra il 5% e l'8%, anche se Marek e coll. Hanno riportato una riduzione fino al 11,2% anno.



BIBLIOGRAFIA

1. Antonini A, Berto P, Lopatriello S *et al.* Cost-effectiveness of ¹²³I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of essential tremor and Parkinson's disease in Italy *Mov Disord* 15;23(15):2202-9 (2008)
2. Antonini A, De Notaris R, Benti R *et al.* Perfusion ECD/SPECT in the characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 22, 45-6 (2001)
3. Antonini A, Benti R, De Notaris R *et al.* [¹²³I]-Ioflupane/SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Neurol Sci.* 24, 149-150 (2003)
4. Antonini A, Isaias IU Imaging evidence supports a link between essential tremor and Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* ;30(2):93-4 (2009)
5. Ceravolo R, Antonini A, Volterrani D *et al.* Predictive value of nigrostriatal dysfunction in isolated tremor: a clinical and SPECT study *Mov Disord.* 2008 Oct 30;23(14):2049-54.
6. Benamer HTS, Patterson J, Grosset DG. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [¹²³I]FP-CIT SPECT imaging: the [¹²³I]FP-CIT SPECT study group. *Mov Disord.* 15, 503-510 (2000)
7. Isaias IU, Canesi M, Benti R *et al.* Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor. *Nucl Med Commun.* 29, 349-53 (2008)
8. Knudsen GM, Karlsborg M, Thomsen G *et al.* Imaging of dopamine transporters and D2 receptors in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 31, 1631-1638 (2004)
9. Marek K, Innis R, van Dyck C *et al.* [¹²³I]B-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology.* 57, 2089-2094 (2001)
10. Staffen W, Mair A, Unterrainer J, Trinka E, Ladurner G. Measuring the progression of idiopathic Parkinson's disease with [¹²³I]-CIT SPECT. *J Neural Transm.* 107, 543-552 (2000)
11. Tinazzi M, Ottaviani S, Isaias IU *et al.* [¹²³I]FP-CIT SPET imaging in drug induced parkinsonism. *Mov Disord.* 15;23(13):1825-9 (2008)
12. Tinazzi M, Antonini A, Bovi *et al.* Clinical and [¹²³I]FP-CIT SPECT imaging follow-up in patients with drug-induced parkinsonism. *J Neurol.* 2009 Jun;256(6):910-5
13. Vlaar Am, de Nijs T, Kessel AG *et al.* Diagnostic value of ¹²³I-ioflupane and ¹²³I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol.* 59, 258-6 (2008)



È POSSIBILE PREVEDERE IL DEFICIT COGNITIVO NELLA M. DI PARKINSON?

Flavio Nobili

Neurofisiologia Clinica (DiNOG), Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Martino, Genova

È nozione classica che circa un terzo dei pazienti con m. di Parkinson (PD) sviluppino demenza (PD demenza=PDD) con l'andare del tempo, ma recenti studi longitudinali hanno dimostrato che qualora il follow-up sia sufficientemente lungo (12-20 anni), virtualmente tutti (>80%) i pazienti con PD sono destinati a sviluppare PDD (1). Questo dato sembra in linea con la teoria di Braak & Braak sugli stadi 'ascendenti' progressivi del PD, che terminano inevitabilmente con la compromissione della neocorteccia. Se la PDD sembra un destino quasi obbligato, rimane la non trascurabile incognita del periodo della sua insorgenza, che appare molto variabile. E' quindi ovvio che si stiano cercando i fattori predittivi del periodo di insorgenza della PDD, sia a fini prognostici che terapeutici, dal momento che in questa ultima decade è stato dimostrato che gli inibitori della colinesterasi (AChEI) possono indurre un miglioramento sia cognitivo sia di alcuni sintomi psicotici, in particolare le allucinazioni. Se il miglioramento indotto dagli AChEIs è modesto, altri nuovi farmaci potrebbero modificare l'andamento ingravescente del PD e quindi, in ultima, analisi forse anche della PDD.

Ad oggi, i fattori prognostici negativi più robusti per predire l'insorgenza precoce di PDD sono: l'età avanzata, l'età avanzata al momento della diagnosi, la lunga durata di malattia, confusione o psicosi indotte precocemente da L-DOPA, alcuni sintomi motori (in particolare l'instabilità posturale e la bradicinesia), e la presenza di deficit cognitivo lieve, o MCI (2). Vi sono però altre segnalazioni potenzialmente interessanti, che attendono di essere confermate in campioni più ampi di pazienti. Sono state dimostrate mutazioni del gene dell'a syn-nucleina e del gene della proteina associata ai microtubuli (MAP) (aplotipo H1/H1) anche nel PD sporadico e la loro presenza condizionerebbe una più precoce insorgenza di PDD. E' stata anche dimostrata un'interazione tra il gene dell'a syn-nucleina ed il gene della MAP. Lo studio del pattern di atrofia corticale alla Risonanza Magnetica (MR) ha indicato che mentre nei pazienti PD senza demenza il 'rate' di progressione dell'atrofia non è distinguibile da quello dei soggetti di controllo, nei pazienti con PDD l'atrofia è significativamente più rapida nella regione temporo-mesiale (in particolare: amigdala e testa dell'ippocampo) e nel n. caudato. Con la MRI 'Diffusion Tensor Imaging' (DTI), l'anisotropia frazionale era significativamente ridotta nel cingolo posteriore nei pazienti con PDD rispetto ai controlli; inoltre, l'anisotropia nel cingolo posteriore sinistro era direttamente correlata con numerosi parametri cognitivi. Dati di



disfunzione corticale derivano anche da studi di MR-spettroscopia, che hanno evidenziato un'alterazione del rapporto N-Acetil-Aspartato/Creatina proprio nel cingolo posteriore. Amigdala, ippocampo, cingolo posteriore sono regioni elettive di disfunzione e di atrofia della m. di Alzheimer (AD), caratterizzata da deficit colinergico e da deposizione di amiloide intra- ed extracellulare, oltre che da depositi neurofibrillari di proteina Tau. In effetti, almeno in una parte dei pazienti con PDD vi sono dimostrazioni sia anatomo-patologiche che *in vivo* con PIB-PET (radiomarcatore dell'amiloide) di abnorme carico di amiloide nella PDD (3). Questi dati di similitudine tra PDD e AD troverebbero spiegazione nella interazione biochimica tra la a syn-nucleina, che costituisce i corpi di Lewy, e la b-amiloide. Ma il problema patogenetico della PDD rimane da chiarire, perché alcuni studi anatomo-patologici hanno invece documentato la presenza di corpi di Lewy corticali diffusi e la loro correlazione con la severità della demenza, indipendentemente dalla presenza di amiloide.

Anche il concetto di deficit cognitivo nel PD è complesso. Il deficit delle funzioni esecutive è il core sia del PD-Mild Cognitive Impairment (MCI) che della PDD, ma non tutti i pazienti con PD presentano un MCI di tipo dis-esecutivo. Infatti, tra il 21% di in una popolazione con PD che presentava MCI, il 61% aveva deficit esecutivo ma il 39% aveva o un deficit prevalentemente mnesico (33%) o del linguaggio (6%). Il deficit esecutivo è dimostrabile in una parte consistente dei pazienti, già al momento della diagnosi. Questo deficit include la compromissione nella formazione di concetti, nella soluzione di problemi, nell'elaborazione, nella pianificazione e nel mantenimento di un setting, e nella flessibilità cognitiva. I pazienti hanno più difficoltà con azioni e comportamenti che devono essere guidati da decisioni 'interne' mentre possono più facilmente seguire suggerimenti provenienti dall'esterno ('cued') per portare a termine un compito. Quindi i problemi derivano più dall'incapacità di guidare l'attenzione verso nuovi stimoli mentre gli errori perseverativi sono poco frequenti. Per queste caratteristiche, il deficit cognitivo esecutivo dei pazienti con PD differisce dai pazienti con tipico deficit frontale. Anche il deficit di memoria può avvantaggiarsi dell'aiuto esterno e i pazienti possono fare abbastanza bene nelle prove 'cued', dimostrando quindi che non è tanto lo 'storage' dell'informazione ad essere compromesso, quanto l'accesso all'informazione immagazzinata ('retrieval'). Nemmeno il deficit mnesico sembra quindi simile a quello dei pazienti con AD (di tipo 'limbico') in cui è lo 'storage' dell'informazione ad essere primariamente compromesso, prima ancora delle difficoltà di retrieval. Quindi, le caratteristiche neuropsicologiche del deficit cognitivo del paziente con PD sono piuttosto specifiche e diverse sia dal deficit tipico del paziente con malattia frontale che del paziente con AD e richiedono uno studio ed un inquadramento *ad-hoc*.

Il primo imputato del deficit cognitivo, proprio per le caratteristiche dis-esecutive, è la disfunzione dei circuiti striato-frontali, soprattutto come conseguenza della deafferentazione nigro-striatale, oltre che del diretto interessamento delle vie dopami-

nergiche extra-striatali (meso-limbica e meso-corticale, a destinazione soprattutto frontale). Questo è stato messo in relazione alla disfunzione della corteccia associativa frontale, come evidenziato da studi con FDG-PET (4). Però altri studi con SPECT perfusionale hanno dimostrato che anche quando sia dimostrabile una alterazione del punteggio alla Frontal Assessment Battery, il deficit funzionale corticale è localizzato nei lobi parietali piuttosto che frontali (5). Inoltre, la PDD è caratterizzata anche da numerosi altri deficit cognitivi, tra i quali spicca un severo deficit visuo-spaziale, talvolta accompagnato da allucinazioni visive, sia spontanee che peggiorate dalla L-DOPA, in modo simile a quanto accade nella Demenza a corpi di Lewy. E' anche da sottolineare il marcato deficit sia serotonergico che colinergico, quest'ultimo visibile soprattutto a livello parieto-occipitale (6). Questo deficit colinergico è anche più severo di quello riscontrato nella AD e spiegherebbe la favorevole risposta agli AchEIs. Pertanto, mentre il deficit cognitivo iniziale è maggiormente incentrato sul tipo disesecutivo, la PDD è caratterizzata marcatamente dal deficit visuo-spaziale, oltre che esecutivo, e da una sofferenza parieto-occipitale. Sul dato della disfunzione corticale parieto-occipitale convergono numerosi studi effettuati con SPECT perfusionale (5) o con FDG-PET (7). Quello che però non è ancora chiarito è quali siano le caratteristiche del deficit cognitivo che meglio predicono la PDD. Non è ancora dimostrato, cioè, se l'entità e/o la precocità del deficit disesecutivo iniziale sia il miglior predittore della PDD, o non sia invece un miglior predittore un altro tipo di deficit, misto o francamente non disesecutivo. In uno studio epidemiologico di numerosità piuttosto limitata, il MCI non amnestico (naMCI) prediceva l'insorgenza della PDD meglio del MCI amnestico (aMCI) (8), ma questo dato attende di essere confermato in un numero maggiore di pazienti.

In un campione misto di pazienti con PD-MCI multidominio, che coinvolge sia le funzioni esecutive che altre funzioni, quali quelle mnestiche o visuo-spaziali, uno studio con FDG-PET ha dimostrato deficit metabolici nella corteccia associativa sia frontale che parietale (4). Nei pazienti con PD-MCI di tipo amnestico (aMCI), invece, è stata dimostrata una disfunzione parieto-occipitale alla SPECT perfusionale anche più severa rispetto ai pazienti con aMCI senza PD, candidati alla AD (9). In una serie di pazienti PD *de novo* e drug-naive in cui la funzione nigro-striatale è stata quantificata con FP-CIT SPECT, la disfunzione nigro-caudata era correlata al deficit esecutivo ma non alla severità della malattia (UPDRS-III), mentre la disfunzione nigro-putaminale era correlata sia alla severità della malattia che al deficit visuo-spaziale (10).

L'insieme di questi dati mette in discussione che il deficit esecutivo, più legato alle connessioni tra caudato e corteccia frontale, sia il miglior indicatore di previsione della severità generale della malattia, inclusa la PDD, e ipotizza che il deficit visuo-spaziale possa essere un migliore predittore della PDD. Ulteriori dati, specie in studi longitudinali, sono però indispensabili per chiarire questo problema.

In conclusione, una gran parte dei pazienti con PD è destinato col tempo a sviluppare la PDD. Accanto ad indicatori clinici per la previsione dell'epoca di insorgen-

za, si stanno profilando indicatori genetici, neuroradiologici e neurofunzionali che potrebbero aumentare l'accuratezza prognostica e quindi migliorare la tempestività di interventi terapeutici sia sintomatici che 'disease modifying'.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23:837–844.
- 2) Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; 130:1787–1798.
- 3) Maetzler W, Reimold M, Liepelt I, et al. [11C]PIB binding in Parkinson's disease dementia. *NeuroImage* 2008; 39:1027–1033.
- 4) Huang C, Mattis P, Perrine K, et al. Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2008;70:1470–1477.
- 5) Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, et al. Frontal Assessment Battery and Brain Perfusion Image in Parkinson's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006;19:41-45.
- 6) Bohnen I, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006; 253:242–247.
- 7) Hu MTM, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, et al. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients. A combined 31P-MRS and FDG-PET study. *Brain* 2000; 123:340-352.
- 8) Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, et al., Subtypes of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Progression to Dementia *Mov Disord* 2006; 21:1343–1349.
- 9) Nobili F, Abbruzzese G, Morbelli S, et al. Amnesic mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study. *Mov Disord* 2009;24:414-421.
- 10) Nobili F, Arnaldi D, Campus C, et al. The Influence of Nigrostriatal Dopaminergic Dysfunction on Cognition of *de novo* Parkinson's Disease (PD) Patients. Abstract SIN 2009.



I DISORDINI DEL MOVIMENTO IN ETA' PEDIATRICA

Nardo Nardocci

Fondazione Istituto Neurologico "C Besta" - Milano

E-mail: nnardocci@istituto-besta.it

I disordini del movimento (DM) non sono un evento infrequente nel bambino dove può essere osservata tutta la gamma di movimenti involontari usualmente descritta nei pazienti adulti quali distonia, tic, corea e mioclono. Lo spettro eziologico dei DM in età pediatrica è molto ampio ed include condizioni geneticamente determinate ed acquisite molto diverse tra loro riguardo decorso clinico, prognosi e trattamento. La loro diagnosi non è sempre agevole perché la fenomenologia clinica non è sempre di univoca interpretazione. Negli ultimi anni il processo diagnostico è stato trasformato dall'aumento delle conoscenze in particolare di biochimica e genetica molecolare con l'identificazione di geni e loci che hanno permesso la delimitazione dello spettro fenotipico di quadri conosciuti e l'identificazione di nuove entità cliniche.

La trattazione riguarderà distonia e corea e sarà accompagnata dalla documentazione video pertinente

Distonia

Il termine distonia definisce un movimento involontario patologico, conseguenza di una alterazione del tono muscolare, caratterizzato dalla presenza di movimenti e posture anomale. La distonia deve essere differenziata da altri movimenti patologici come il mioclono e la corea ed è il risultato di una disfunzione del sistema extrapiramidale, in particolare del circuito cortico-sottocortico-talamo-corticale. La distonia è classificata in base all'età di esordio in precoce (0-26 anni), ed adulta o in base al coinvolgimento dei segmenti corporei in focale, segmentaria, generalizzata ed emidistonia e in base al decorso in progressiva, statica, parossistica e fluttuante. La classificazione eziologica include la Distonia Primaria (DP), le sindromi Distoniche Plus, le distonie associate a malattie ereditarie e le distonie secondarie a condizioni patologiche acquisite.

Distonia Primaria (DP)

La DP è una sindrome clinica in cui la distonia rappresenta l'unico segno neurologico, ad eccezione del tremore. Nell'ambito della DP sono stati sino ad ora identificati 3 geni (DYT1, DYT6, DYT16) e 2 differenti loci. Presenta uno spettro fenotipico



pico ampio e la sua gravità è determinata dall'età di esordio. Il suo prototipo ad esordio precoce (early-onset PD) è la distonia causata dalla mutazione del gene DYT1 e per questo anche identificata con l'eponimo di Distonia DYT1. La malattia presenta una trasmissione autosomica dominante a ridotta penetranza (30-40 %). L'esordio è usualmente caratterizzato da una distonia dell'arto inferiore o superiore con una successiva generalizzazione della distonia che usualmente risparmia la muscolatura craniale. Il gene DYT1 è responsabile di circa il 30-35% dei soggetti con DP ad esordio infantile in soggetti di derivazione etnica caucasica ed i pazienti negativi alla mutazione vengono classificati come non-DYT1. Data la molto recente individuazione dei geni DYT6 e DYT16 non vi sono ancora dati riguardanti la loro incidenza nella DP ad esordio infantile.

Sindromi Distoniche Plus

In quest'ambito sono compresi quadri clinici conseguenza di un disturbo funzionale, verosimilmente neurochimico e non neurodegenerativo del sistema extrapiramidale, caratterizzati dall'associazione alla distonia di altri segni neurologici quali parkinsonismo o mioclono.

Distonia Dopa-responsiva (DRD) autosomica dominante (DYT5)

La distonia Dopa-responsiva (DRD) è caratterizzata da una distonia, associata o meno a segni parkinsoniani, responsiva in maniera eclatante alla somministrazione di L-Dopa a basse dosi. La malattia si trasmette con modalità autosomica dominante con penetranza variabile ed è causata da mutazioni del gene GCH1 (DTY5), che codifica per l'enzima GTP-cicloidirolasi I (GTP-CH) Questo è il primo e limitante enzima per la sintesi della tetraidrobiopterina (BH4), che è un cofattore essenziale per la sintesi di amine biogene. Il fenotipo classico della malattia è una distonia della marcia ad esordio nella fanciullezza, con fluttuazione diurna dei sintomi e comparsa di segni e sintomi della serie parkinsoniana nelle fasi avanzate della malattia. La terapia con L-Dopa determina generalmente una totale remissione dei sintomi in tempi brevi e a basse dosi. In letteratura sono descritte altre presentazioni della malattia, che includono quadri clinico tipo paralisi cerebrale infantile, delayed onset dystonia, distonia focale, sindromi rigido-acinetiche ad esordio adulto, emidistonia, tremore distonico .

Mutazioni a carico di altri geni sono state descritte in pazienti con fenotipo clinico di DRD. Esse comprendono mutazioni a carico del gene per la tirosina idrossilasi o del gene per la parkina.



Sindrome Mioclono-distonia ereditaria

Si tratta di una condizione neurologica geneticamente eterogenea caratterizzata da ereditarietà autosomica dominante con penetranza incompleta, esordio in età pediatrica, ad andamento generalmente benigno, caratterizzata dalla associazione di distonia e mioclono. Il mioclono è predominante e può comparire a riposo ma più frequentemente nel corso del movimento volontario. Le caratteristiche elettrofisiologiche sono quelle di un mioclono sottocorticale. La distonia è usualmente molto discreta e non invalidante, a distribuzione focale. L'assunzione di alcol può determinare la scomparsa del mioclono. Mutazioni nel gene che codifica per epsilon-sarcoglicano (SGCE) che mappa sul cromosoma 7q sono la causa più frequente ma almeno altri due loci sono stati associati alla condizione ed in una consistente percentuale di soggetti non è stata sino ad ora identificata alcuna anomalia genetica.

Sindromi distoniche erodegenerative

In questo capitolo è inclusa una numerosa serie di condizioni patologiche di natura metabolica o degenerativa in cui la distonia è un sintomo predominante e altre in cui la distonia caratterizza unicamente le fasi avanzate di malattia. La maggioranza di queste presenta un esordio in età pediatrica e richiede un rilevante impegno diagnostico. L'identificazione di nuovi geni-malattia ha permesso di caratterizzare lo spettro fenotipico della Neurodegenerazione associata a deficit di Pantotenato-Kinasi, (PKAN) nel passato identificata con l'eponimo di Sindrome di Hallervorden-Spatz e delle varie entità cliniche associate al deficit dell'enzima Pla2G6 che includono la distrofia neuroassonale infantile e sindromi distonia-parkinsonismo ad esordio precoce.

Corea

Il termine corea definisce un disordine del movimento ed una sindrome caratterizzata da movimenti involontari bruschi risultato di un flusso continuo di contrazioni muscolari irregolari. Quando i movimenti coreici sono più gravi e violenti definiscono il ballismo. La irregolarità della corea la distingue da altri disturbi del movimento quali distonia, tremore e tic.

La classificazione eziologica include condizioni acquisite e geneticamente determinate di natura degenerativa e metabolica.

L'eziologia più frequente di corea in età pediatrica è quella acquisita di natura autoimmune, in particolare post-streptococcica. Le coree genetiche includono una numerosa serie di condizioni di natura metabolica e degenerativa; tra queste deve essere considerata la forma ad esordio giovanile della malattia di Huntington ed una



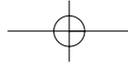
condizione solo recentemente identificata dal punto di vista genetico come la corea famigliare benigna.

Malattia di Huntington

La m di Huntington è una condizione degenerativa ad ereditarietà autosomica dominante caratterizzata da corea, deterioramento intellettivo e disturbi del comportamento. La malattia è causata da una espansione di un trinucleotide (CAG) nel gene codificante l'huntingtina sul cromosoma 4p16,3. La malattia presenta un esordio tipico tra i 30-40 anni ma può presentare un esordio più precoce (<20). La forma giovanile della malattia di Huntington presenta un ampio spettro fenotipico che include una forma dominata da rigidità, parkinsonismo e distonia ed un fenotipo epilessia mioclonica progressiva.

Corea Famigliare Benigna

La Corea Famigliare Benigna è una condizione rara, ad ereditarietà autosomica dominante, caratterizzata da corea ad esordio precoce, ad andamento non progressivo recentemente associata a mutazioni del gene TITF-1 (thyroid transcriptio factor). Le caratteristiche cliniche includono esordio della corea tra prima infanzia ed adolescenza, dopo uno sviluppo cognitivo e motorio usualmente ritardato. La sindrome coreica, usualmente di severità lieve presenta un andamento non progressivo e non vi è un coinvolgimento intellettivo anche se una insufficienza mentale lieve è stata segnalata in alcuni pazienti. Dalla identificazione del gene lo spettro clinico della malattia si è allargato ed include disartria, tremore intenzionale, disturbi dell'apprendimento, segni piramidali. Infine in pazienti con mutazioni del gene TITF-1 sono state identificate anomalie della funzionalità tiroidea e polmonare e per sottolineare il coinvolgimento multi-organo della malattia. è stato suggerito il termine di Sindrome Cervello-Tiroide-Polmone.



BIBLIOGRAFIA

Geyer H L, Bressman S: The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurology* 2006; 5:780-90

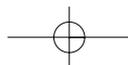
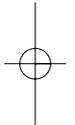
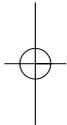
Zorzi G, Zibordi F, Garavaglia B, Nardocci N: Early onset primari distonia. *Eur J Paediatr Neurol* 2009 Jan 19. [Epub ahead of print]

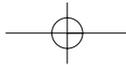
Nardocci N, Zorzi G, Barzaghi C et al: Myoclonus dystonia Sindrome: clinical presentation, disease course, and genetic features in 11 families. *Mov Dis* 2008; 23, 1: 28-34

Gregory A, Polster B J, Hayflick S J: Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet* 2009; 46(2): 73-80

Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GW, Poewe W: Seminar on choreas. *Lancet Neurology* 2006; 5: 589-602

Kleiner-Fisman G and Lang AE: Benign Hereditary Chorea revisited: a journey to understanding. *Mov Dis* 2007, 22 (16): 2297-2305.h





DEPRESSIONE E MALATTIA DI PARKINSON

Paolo Barone

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Napoli Federico II

I disturbi dell'umore in corso di malattia di Parkinson (MP) sono rappresentati nel 5-70% dei casi, da un ampio spettro clinico che include depressione maggiore, minore, distimia e depressione subsindromica. Studi di metanalisi indicano che la depressione maggiore è rilevabile nel 17% dei pazienti, mentre sintomi depressivi sono rilevabili in oltre il 36% dei pazienti (1,2). Il profilo clinico della depressione è caratterizzato da disforia, irritabilità, pessimismo per il futuro, tuttavia differisce dalla depressione primaria in quanto vi è una bassa incidenza di sensi di colpa e fallimento, e basso rischio suicidario (3). Fattori di rischio per lo sviluppo di depressione includono il declino delle funzioni cognitive (fluenza verbale, memoria a breve termine e funzioni esecutive), il sesso femminile, l'insorgenza giovanile della MP, pregressi episodi depressivi in anamnesi o familiarità (4).

I dati di letteratura dimostrano che depressione e profilo cognitivo sono strettamente correlati nella MP. La depressione è più comune nei pazienti parkinsoniani con demenza rispetto ai non dementi, inoltre i pazienti parkinsoniani depressi vanno incontro più rapidamente ad un peggioramento sia motorio sia cognitivo rispetto ai non depressi, e secondo alcuni autori la depressione è un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza (5-6). Sintomi frequentemente associati alla depressione nella MP sono l'apatia, che si riscontra nel 40-45% dei pazienti e l'anedonia, ovvero la mancanza di interesse e piacere, riportata nel 30% dei pazienti.

La depressione nella MP non è considerata un semplice fenomeno reattivo alla disabilità e non è dimostrata una correlazione con la severità e la durata di malattia (7); trattasi piuttosto di un disturbo ad eziopatogenesi multifattoriale, che riconosce alterazioni della neurotrasmissione dopaminergica, serotoninergica e noradrenergica. A supporto di tale ipotesi, è che la depressione spesso precede anche di diversi anni la comparsa dei sintomi motori (8). Le strutture noradrenergiche e dopaminergiche del sistema limbico sono verosimilmente coinvolte nella patogenesi della depressione nella MP. Studi di fMRI hanno evidenziato la presenza di alterazioni nel trasportatore di DA e NA a livello del locus coeruleus (LC) e del sistema limbico in pazienti parkinsoniani depressi rispetto ai pazienti parkinsoniani non depressi (9). Tale ipotesi è supportata anche da studi *post-mortem*, che hanno dimostrato un depauperamento massivo di neuroni noradrenergici nel LC, ed alterazioni morfologiche dei neuroni serotoninergici dei nuclei del rafe (10). La neurodegenerazione dopaminergica nell'area tegmentale ventrale (11) è maggiore nei parkinsoniani depressi rispet-



to a quelli non depressi. I neuroni che dall'area segmentale-ventrale proiettano a strutture limbiche corticali e sottocorticali (corteccia orbito-frontale, amigdala, corteccia cingolata anteriore) mediano le emozioni e i comportamenti legati alla gratificazione (*reward-seeking behaviour*). I pazienti parkinsoniani depressi hanno un ridotto metabolismo cerebrale a livello di tali strutture, specie nella corteccia orbito-frontale, che correla inversamente con la severità della depressione (12).

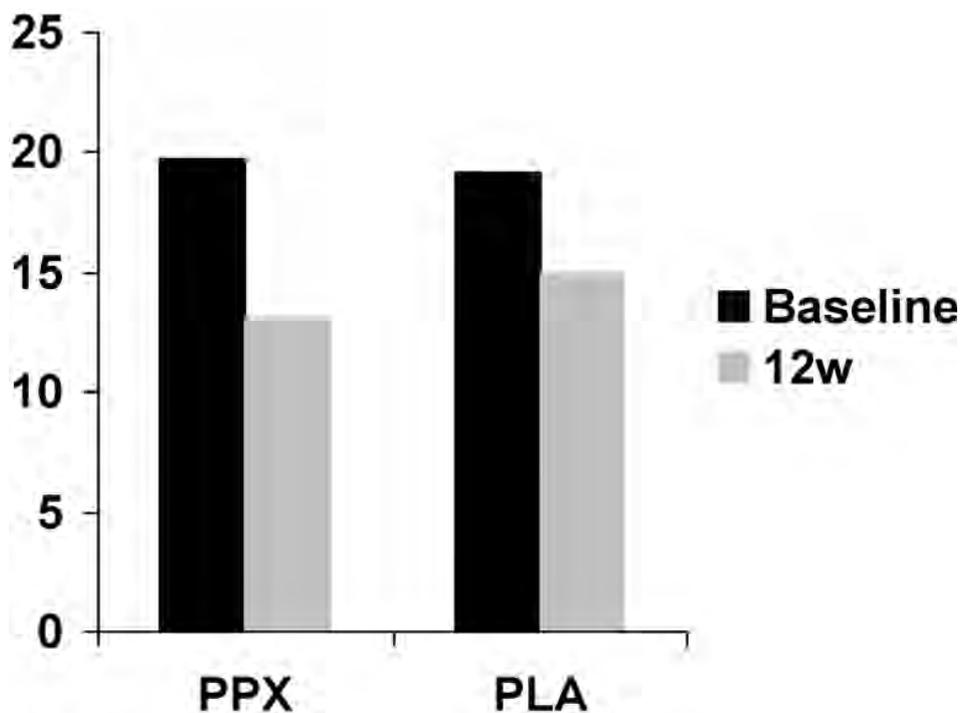
Essendo la depressione il fattore determinante per la cattiva qualità di vita del paziente parkinsoniano, il trattamento farmacologico andrebbe mirato non solo al controllo dei sintomi motori ma anche al miglioramento dei sintomi depressivi. Tuttavia sono molto scarse le evidenze cliniche che possano guidare la scelta terapeutica. Anche se gli SSRI sono comunemente impiegati nella MP, non esistono studi controllati che ne confermino l'efficacia. Recentemente in uno studio controllato la nortriptilina, antidepressivo triciclico con azione sul sistema noradrenergico, è risultata più efficace della paroxetina e del placebo nel migliorare la depressione del paziente parkinsoniano (13).

Da non trascurare, infine, la cautela nella somministrazione degli SSRI in associazione agli IMAO-B, per il rischio di sindrome serotoninergica, caratterizzata da disturbi comportamentali (confusione, ipomania), disfunzioni del sistema autonomo (diarrea, sudorazione, brividi, nausea, febbre), incoordinazione motoria, mioclono (14).

Una classe di farmaci che recentemente si è dimostrata di utile impiego nel trattamento della depressione nella MP, è quella dei dopamino-agonisti (DA). Le prime segnalazioni sull'efficacia antidepressiva di queste molecole nei malati di Parkinson risalgono all'uso dei derivati ergolinici (15), successivamente abbandonati a causa delle problematiche di sicurezza, relativamente all'insorgenza di fibrosi valvolare. In seguito è stata segnalata l'efficacia di pramipexolo, DA non ergolinico, in pazienti con depressione maggiore e depressione bipolare resistente (16,17), nonché nella depressione e nell'anedonia in corso di malattia di Parkinson (18,19). L'azione di pramipexolo sul tono dell'umore è svincolata da quella sui sintomi motori, ed è verosimilmente riconducibile all'affinità di legame per il recettore D3, altamente espresso nella via mesolimbica, soprattutto a livello del *nucleo accumbens* e dell'amigdala (18). L'efficacia antidepressiva di pramipexolo nella MP è stata confermata recentemente da uno studio internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto su 296 pazienti, della durata di 12 settimane (20). Sono stati inclusi pazienti che presentavano un punteggio alla scala H&Y di I-III, con una funzione motoria stabile, senza deterioramento cognitivo (MMSE \geq 24), e non in trattamento con un DA. I sintomi depressivi erano documentati da un punteggio alla scala GDS \geq 5 e da un punteggio UPDRS I (item 3) \geq 2. I pazienti potevano assumere antidepressivi, ma senza variazioni di dosaggio o del farmaco antidepressivo.

sivo nelle 6 settimane precedenti l'arruolamento e durante lo studio. Pramipexolo ha dimostrato di essere ben tollerato, e superiore al placebo nel miglioramento dei sintomi depressivi, sia nel punteggio BDI (variabile primaria di efficacia) (Fig 1), sia nel punteggio GDS. L'analisi statistica ha dimostrato che l'effetto antidepressivo diretto, misurato con la BDI, era del 79.6% mentre l'effetto antidepressivo indiretto, cioè secondario al miglioramento dei sintomi motori e misurato con l'UPDRS III, era del 20.4%. Questi dati dimostrano che l'efficacia intrinseca di pramipexolo sulla sintomatologia depressiva in corso di MP non è mediata dal miglioramento della sintomatologia motoria.

Nonostante i progressi nel trattamento della depressione nella MP, sono sicuramente necessari ulteriori studi randomizzati e controllati su ampie casistiche per individuare una terapia farmacologica antidepressiva nella MP con Classe di Evidenza 1.

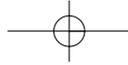


Legenda di Fig 1:

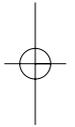
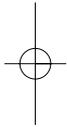
Efficacia del trattamento con pramipexolo (PPX) in confronto al placebo (PLA) nel ridurre i sintomi depressivi valutati con la scala BDI. I valori rappresentano i punteggi della scala al baseline (barra nera) e dopo 12 settimane di trattamento (barra grigia).

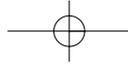
BIBLIOGRAFIA

1. Cummings J. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* , 1992;149, 443-454.
2. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:445-54.
3. Nazem S, Weintraub D. et al suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23(11):1573-79.
4. Weintraub D, Comella C.L. et al. Parkinson's disease Part 3. Neuropsychiatric symptoms. *The Am J of Manag Care* ,2008, 14,2 ; S59-S69.
5. Starkstein SE, Preziosi TJ et al Depression and Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 1989;112 (Pt5):1141-53.
6. Ueckermann J, Daum I et al, Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2003; 107:341-8
7. Tandberg E, Larsen JP et al Risk factors for depression in PD. *Arch Neurol* 1997;54:625-30.
8. Leentjens AF et al. Higher incidence of depression in preceding the onset of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17:445-54.
9. Remy P, Doder M, Lees A, et al (2005). Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 128: 1314-1322.
10. Lemke MR (2008). Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 15 (Suppl 1): 21-25.
11. Lang AE, Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 2004;3:309-16.
12. Mayberg HS, Starkstein et al, Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 28:57-64.
13. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology.* 2009; 72: 886 – 892
14. Richard IH et al. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. *PSG. Neurology* 1997;48 :1070-7
15. Rektorova I et al. (2005), Cognitive performance in people with Parkinson's disease and mild or moderate depression: effects of dopamine agonists in addition to L-DOPA therapy. *Eur J of Neurology*12:9-15
16. Corrigan MH, Denahan AQ. Et al Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000;11:58-65.
17. Goldberg JF, Burdick KE et al. Preliminary randomized, double-blind, placebo controlled trial of Pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *AM J Psychiatry* 2004; 161:564-6



18. Barone P, Scarzella L. et al Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease. A National multi center parallel-group, randomized study. *J Neurol* (2006) 253:601-607.
19. Lemke MR, Brecht et al Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:214-20.
20. Barone P, Poewe W, Pramipexole ameliorates depression in Parkinson's disease: a randomized double-blind vs placebo trial. 61st Ann Mtg of the Am Academy (AAN), Seattle, 2009





I DISTURBI COGNITIVI

Marco Onofri^{1,3}, Bernardo Perfetti^{1,2}, Laura Bonanni^{1,3}, Elisa Mancino², Eva Iorio⁴, Sara Varanese³, Astrid Thomas^{1,3}

¹ Department of Oncology and Neurosciences - University "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara; and Center of Excellence on Aging, Ce.S.I. - University Foundation "G. d'Annunzio", Chieti, Italy;

² Department of Biomedical Sciences, Laboratory of Psychometrics - University "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Italy;

³ Department of Oncology and Neurosciences - University "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Institute of Neurology, University "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Italy;

⁴ ITAB, "G. D'Annunzio University" Foundation and Department of Clinical Sciences and Bioimaging, "G. D'Annunzio University", Chieti, Italy.

La presenza e patogenesi del declino cognitivo nella Malattia di Parkinson Idiomatica (MPI) è sempre stato un argomento controverso. Benché nella descrizione del 1817, James Parkinson avesse scritto che "l'intelletto e i sensi" in questa malattia "sono inalterati" in scritti più tardivi ammetteva di aver osservato disordini neuropsichiatrici. Charcot, invece riteneva che le competenze cognitive declinassero con la progressione dei sintomi motori. Ball nel 1882 intitolava una sua monografia "De l'insanité dans la maladie de Parkinson".

Attualmente c'è un consenso generale sul fatto che il declino cognitivo sia una parte importante della MPI, caratterizzato da sintomi sfumati che non interferiscono con la qualità della vita quotidiana, ma riconoscibile addirittura nel 90% dei pazienti, con gravi sintomi nel 25%. Il rischio di sviluppare una demenza sembra 2-3 volte maggiore nei pazienti parkinsoniani che nei soggetti normali di pari età (Aarsland D et al., 2001), e l'incidenza (nuovi casi l'anno) del declino cognitivo è del 5% annuo, con il 65% dei pazienti ultraottantenni affetti da demenza conclamata. Reviews recenti indicano una prevalenza del 15-40% per la demenza nei pazienti parkinsoniani con età superiore ai 65 anni (Lennox & Lennox; 2001, Ring & Serra-Mestres; 2002). I disordini della sfera cognitiva ed emotiva sono comuni. I sintomi neuropsichiatrici più frequenti sono la depressione, seguita da allucinazioni visive e sindrome ansiosa. In generale, la depressione è lieve o moderata e si può presentare come depressione cronica maggiore o una distimia fluttuante. Spesso esordisce diversi anni prima della comparsa dei sintomi motori. La mancanza di un'associazione tra depressione e stadio di malattia suggerisce che le modificazioni dell'umore nella MPI non sono dovute alla disabilità motoria ma piuttosto riflettono una disfunzione neurobiologica primaria. Nei pazienti con MPI, domini cognitivi specifici, come le funzioni visuospatiali o esecutive risultano spesso affette.



La prevalenza della demenza è stata stimata intorno al 25-30%. La demenza compare più spesso in pazienti in cui l'instabilità posturale e i disordini della deambulazione sono preponderanti e che sono meno affetti da tremore.

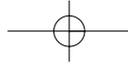
Il rischio per lo sviluppo di demenza è aumentato se l'esordio del Parkinson è in età avanzata, se c'è storia familiare di demenza, se i sintomi sono iniziati bilateralmente, se c'è stato un episodio confusionale all'inizio della terapia con L-Dopa, se il livello culturale del paziente è basso (ridotta scolarità), non c'è invece correlazione con l'allele E4 della apolipoproteina E, che costituisce fattore di rischio per la malattia di Alzheimer (Zill P et al., 2001).

I disordini cognitivi più comuni nella MPI sono nell'ambito della velocità dei processi mentali (bradifrenia) delle funzioni esecutive e visuo-spaziali, della memoria, soprattutto del richiamo della memoria (Lennox e Lennox, 2002).

Il declino cognitivo nella Malattia di Parkinson principalmente interessa le funzioni frontali, con rallentamento della produzione verbale, riduzione dell'attenzione, incapacità di astrazione e critica, ridotte capacità di giudizio: la maggior parte degli autori identifica una "Sindrome disesecutiva" in cui le capacità adattative a nuovi contesti, di risolvere problemi e di generare ed elaborare nuovi concetti o comportamenti e di programmare l'esito delle proprie azioni appare specificamente alterata. Questi processi mentali risultano alterati quando vengono valutati con test specifici (Trail making test, Stroop, Torre di Londra, Wisconsin Card sorting test).

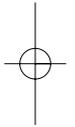
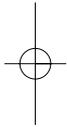
La valutazione comportamentale della sindrome disesecutiva (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) è una batteria neuropsicologica che è stata sviluppata per misurare un ampio spettro di disturbi esecutivi. La BADS è stata già utilizzata per valutare altre malattie neurologica ma mai per la valutazione di pazienti con Malattia di Parkinson senza disturbi cognitivi. Lo scopo del nostro studio è stato la validazione della BADS su pazienti MPI non dementi per trarre delle conclusioni sulla predittività nel sviluppare dei disturbi cognitivi. Sono stati messi a confronto 25 MPI senza demenza con 25 controlli matchati a cui sono stati amministrati la BADS e altri test esecutivi comunemente usati. 2 dei 6 sub-test dal BADS Temporal Judgment and Action Program non è sufficientemente sensibile a mostrato delle differenze tra i due gruppi in osservazione. Comunque confrontando i test esecutivi impiegati il test più sensibile per capacità predittivi tra i gruppi erano i 6 sub-test del BADS seguito dalla torre di Londra (TOL) risultati simili abbiamo anche ottenuti per i singoli sub-test. Quindi la BADS si è dimostrato il test più sensibili per la valutazione dei disturbi disesecutivi nella MPI, per si consiglia comunque di somministrazione di questa batteria di 6 sub test in combinazione con TOL.

Ci sono anche il deficit visuospatiali evidenziabili nei test di disegno copiato, nelle matrici di Raven, nel disegno di blocchi e nel completamento della WAIS: la memoria non sembra specificamente alterata ma la riduzione dell'attenzione determina rallentamento delle capacità di apprendimento, con alterazioni del richiamo della



memoria a breve termine nei compiti che includono interferenze di stimoli supplementari. Sono inoltre frequentemente segnalati dei deficit della memoria episodica (cioè della memoria organizzata in una rappresentazione storica degli eventi) mentre nei pazienti affetti da Alzheimer il deficit mnesico principale sarebbe evidenziabile nel “delayed recall” (richiamo a breve distanza di tempo dallo stimolo). Una review (Lennox e Lennox, 2002) suggerisce che nella MPI sarebbero anche presenti fluttuazioni cognitive, come nella DCL.

I Gangli della base sono fondamentali per l’elaborazione in parallelo delle informazioni sensorimotorie, ed i pazienti affetti da Parkinson sembrano avere ridotte capacità di elaborare stimoli sensoriali presentati simultaneamente. I pazienti affetti da demenza sembrano presentare maggiori alterazioni della via che va dalla Sostanza nigra al Nucleo caudato, mentre nei pazienti senza demenza le lesioni sarebbero confinate alla Via nigro-putaminale (Agid Y et al., 1987) ma ipotesi più recenti suggerirebbero che la patogenesi dei disordini cognitivi sia collocabile nell’alterazione di sistemi non dopaminergici (Zweig RM et al., 1993) e principalmente delle Vie striato-talamo-frontali in cui la lesione può avere luogo nello Striato o nella Corteccia prefrontale dorsolaterale, orbitofrontale o della Circonvoluzione callosale anteriore.



BIBLIOGRAFIA

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001 Mar 27;56 (6):730-6
- Agid Y, Javoy-Agid F, Ruberg M. Biochemistry and neurotransmitters in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1987; 53:538-542
- Lennox BR, Lennox GG. Mind and movement: the neuropsychiatry of movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72 (Suppl I):i28-i31
- Lewis SJ, Cools R, Robbins TW, Dove A, Barker RA, Owen AM. Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003
- Hietanen M, Teravainen H. Cognitive performance in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1986; 73:151-59.
- Owen AM. Cognitive dysfunction in Parkinson's Disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist* 2004; 10:525-37.
- Ring HA, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 2002 Jan;72(1):12-21
- Vingerhoets G, Verleden S, Santens P, Miatton M, De Reuck J. Predictors of cognitive impairment in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:793-796.
- Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, Giere S, Hedreen JC. The locus coeruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:986-991
- Zill P, Engel R, Hampel H, Behrens S, Burger K, Padberg F, Stubner S, Moller HJ, Ackenheil M, Bondy B. Polimorphisms in the apolipoprotein E (APOE) gene in gerontopsychiatric patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251(1):24-8

L'IMPIEGO DEI NEUROLETTICI TIPICI ED ATIPICI

Nicola Vanacore

Centro Nazionale di Epidemiologia, Promozione e Sorveglianza della Salute,
Istituto Superiore di Sanità

Nel corso della terapia dopaminergica insorgono talvolta disturbi psicotici che si manifestano come disturbi percettivi, consistenti in allucinazioni visive rappresentate da immagini di persone vive o morte, animali, oggetti, bambini e figure lillipuziane e disturbi ideativi che sono costituiti prevalentemente da idee di riferimento a sfondo persecutorio che talvolta evolvono in deliri di persecuzione (1).

A questo quadro si associano, soprattutto nella fase avanzata della malattia di Parkinson (MP), disturbi cognitivo-comportamentali che evolvono talvolta in un vero e proprio quadro dementigeno (1).

È difficile stimare la prevalenza della psicosi nella MP, in considerazione delle differenti strategie metodologiche adottate. Si può comunque affermare che circa il 20% dei pazienti con MP in trattamento presentano un fenomeno psicotico (2).

Il trattamento farmacologico di tali disturbi è costituito dagli antipsicotici di seconda generazione o atipici che hanno un impatto minore rispetto agli antipsicotici tradizionali sul sistema extrapiramidale.

In uno studio condotto in Canada su 10.347 casi parkinsoniani la probabilità di richiedere una prescrizione di antipsicotici a 7 anni era del 35%, circa il 5% dei pazienti riceve una prescrizione di antipsicotico dopo un anno dall'inizio della terapia dopaminergica. La proporzione di pazienti in trattamento con antipsicotici tipici rispetto al totale di quelli in trattamento con antipsicotici diminuisce dal 1998 al 2003 dal 56% al 9% (3).

Un ulteriore studio condotto in Olanda su 271 pazienti affetti da MP e 748 controlli stima in circa 4 volte in più l'uso degli antipsicotici rispetto alla popolazione generale. Inoltre si rileva che circa un terzo dei pazienti parkinsoniani che prendono neurolettici assumono l'aloiperidolo (4).

Nella pratica clinica corrente i farmaci più utilizzati sono il risperidone, la quetiapina, l'olanzapina e la clozapina.

Una recente meta-analisi sul trattamento farmacologico della psicosi nella MP individua sette RCT che soddisfano i criteri di inclusione e di esclusione definiti dagli autori (5). Due trial confrontano l'uso della clozapina vs placebo e documentano complessivamente l'efficacia della clozapina sia nel controllo della psicosi che della funzione motoria. In un altro trial l'efficacia e la tollerabilità della quetiapina non erano differenti da quella della clozapina. Due trial condotti invece sulla quetiapina vs placebo non documentano alcuna differenza in termini di efficacia. Infine due studi eseguiti con l'olanzapina vs placebo non migliorano la sin-

tomatologia psicotica e causano in modo significativo un incremento di effetti extrapiramidali (5).

Per i due nuovi antipsicotici, l'aripirazolo e lo ziprasidone, sono stati pubblicati recentemente solo alcuni studi in aperto ma con risultati contraddittori, negativi per il primo e positivi per il secondo.

In termini di sanità pubblica e di evidenze quindi disponibili il solo farmaco antipsicotico che ha l'indicazione nelle psicosi dopaminergiche è la clozapina mentre la quetiapina, nonostante i dati sostanzialmente negativi, viene consigliata in alcune LG sulla MP. Ciò implica quindi che per tutte le altre molecole si connota un uso off-label. E' opportuno sottolineare che i risultati dei due studi di farmacoutilizzazione, precedentemente riportati, documentano un inatteso uso di aloperidolo anche negli anni più recenti (3,4); evidenziando, quindi, in maniera drammatica, il tema della appropriatezza d'uso nella pratica corrente e complicando ancora di più il quadro già incerto delle evidenze scientifiche finora disponibili.

Un altro elemento di riflessione è dato dalla dimensione campionaria estremamente ridotta degli RCT presi in considerazione nella meta-analisi: il range dei pazienti con MP inclusi varia da 31 a 83 casi (5). Ciò implica che qualsiasi analisi sulla qualità e precisione dello studio risulta essere fortemente inficiata dal numero di pazienti incluso nell'analisi.

In un quadro generale così sinteticamente descritto si può affermare che la pratica clinica degli specialisti in MP non ha un grande supporto dalla medicina basata sulle evidenze e ciò si traduce inevitabilmente in importanti conseguenze di tipo regolatorio quali la procedura di prescrizione degli antipsicotici.

Nell'aprile del 2005 la FDA ha eseguito una meta-analisi di 17 studi clinici randomizzati sull'uso di aripirazolo, olanzapina, quetiapina e risperidone vs placebo in un totale di 5106 pazienti affetti da demenza e disturbi psicotici. L'analisi evidenzia un rischio di morte di circa 1.6-1.7 superiore in chi assume antipsicotici rispetto al placebo. Questo warning della FDA ha letteralmente sconvolto la pratica clinica corrente in quanto l'Autorità Regolatoria americana ribadiva nello stesso comunicato che gli antipsicotici atipici hanno un uso off-label nella demenza e in più hanno anche un rischio elevato di morte. Sebbene un'analoga meta-analisi non sia stata condotta per gli antipsicotici tradizionali, i singoli studi documentano un rischio di morte simile a quello osservato per gli atipici (6)(7).

Ad una valutazione attenta di 15 dei 17 RCT emerge che più della metà di loro non sono stati mai pubblicati (9/15) e che sono stati condotti per brevi periodi (10-12 settimane) e con dosaggi fissi ed elevati (15 mg di aripirazolo, 15 mg di olanzapina, 600 mg di quetiapina, e 4 mg di risperidone), infine circa i ? degli studi sono stati condotti su pazienti istituzionalizzati che notoriamente ricevono una più bassa qualità di cure (8). Nessun di questi studi riporta esplicitamente pazienti con demenza parkinsoniana.

L'insieme di questi elementi e la stima del rischio assoluto di morte pari a circa il 2% evidenziano la necessità di condurre studi clinici di maggiore qualità e di tipo pragmatico, vicino cioè alla pratica clinica corrente. Solo in questo modo sarà possibile generalizzare i risultati di un studio clinico al paziente del mondo reale.

L'uso degli antipsicotici sia di prima che di seconda generazione nei pazienti affetti da demenza rappresenta comunque un tema di notevole rilevanza in termini di sanità pubblica sia per il notevole uso off-label di questi farmaci sia perché appare urgente produrre nuove evidenze che possano consentire di assumere razionali decisioni regolatorie.

L'AIFA è l'unica autorità regolatoria nazionale che dopo i warning diffusi dalla FDA e EMEA nel 2003-2005 ha adottato una decisione nel dicembre 2006 che consente la prescrizione e la rimborsabilità degli antipsicotici nella demenza nell'ambito di un programma di farmacovigilanza attiva. La prescrizione, nel rispetto delle normative vigenti, prevede l'acquisizione del consenso informato. Questo aspetto fa esplodere in tutta la sua rilevanza il tema del consenso informato nella demenza e della relativa rappresentanza legale con implicazioni notevoli nella gestione del paziente che non riguardano solo il farmaco.

Comunque tale decisione dell'AIFA non potrà che avere una durata temporanea in quanto dovranno necessariamente essere prodotte nuove evidenze scientifiche.

La pubblicazione dello studio CATIE ha indubbiamente consentito di fare un salto di qualità in questo ambito sia per quanto riguarda la tipologia dei pazienti inclusi nella sperimentazione più vicini al mondo reale sia per l'approccio estremamente flessibile nell'uso dei farmaci (9).

Su questa falsariga è iniziato in Italia lo studio AdCare (Malattia di Alzheimer e antipsicotici: una sperimentazione clinica multicentrica, randomizzata, a lungo termine) coordinato dell'Istituto Superiore di Sanità che coinvolge 19 Unità Valutative Alzheimer di 14 regioni italiane e finanziato nell'ambito del Bando AIFA 2006 per la ricerca indipendente (10).

Nello specifico AdCare è uno studio clinico multicentrico di fase IV, randomizzato, a gruppi paralleli con gruppo placebo, in doppio cieco. L'obiettivo principale di AdCare sarà quello di valutare il profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine di tre farmaci antipsicotici atipici (risperidone, olanzapina e quetiapina) e di un farmaco antipsicotico tipico (aloperidolo) nel trattamento di psicosi, aggressività e agitazione in pazienti con malattia di Alzheimer non istituzionalizzati. L'organizzazione dello studio AdCare cercherà di avvicinarsi il più possibile alla pratica clinica quotidiana. Ai medici sarà permesso di usare dosi flessibili dei farmaci in studio sulla base del loro giudizio clinico e delle risposte dei pazienti.

In conclusione sarebbe auspicabile che il processo messo in moto nella comunità degli specialisti nella demenza con una forte ispirazione di sanità pubblica e che sta portando all'acquisizione di nuove evidenze scientifiche sull'uso degli antipsicotici coinvolgesse anche quella degli esperti nella MP e li spingesse a disegnare e con-

durre trial clinici pragmatici e comparativi fra le molecole comunemente utilizzate. Solo in questo modo si potrà migliorare l'appropriatezza prescrittiva e le condizioni di vita dei pazienti parkinsoniani in fase avanzata di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Linee Guida per il Trattamento della Malattia di Parkinson, *Neurological Sciences* 2002; suppl September 2002:S1-S64.
2. Marras C, Kopp A, Qiu F, Lang AE, Sykora K, Shulman KI, Rochon PA. Antipsychotic use in older adults with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Feb 15;22(3):319-23.
3. Ismail MS, Richard IH. A reality test: How well do we understand psychosis in Parkinson's disease? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004 Winter;16(1):8-18.
4. van de Vijver DA, Roos RA, Jansen PA, Porsius AJ, de Boer A. Antipsychotics and Parkinson's disease: association with disease and drug choice during the first 5 years of antiparkinsonian drug treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002 May;58(2):157-61.
5. Frieling H, Hillemacher T, Ziegenbein M, Neundörfer B, Bleich S. Treating dopa-mimetic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007 Feb;17(3):165-71. Epub 2006 Oct 27.
6. FDA Issues Public Health Advisory for Antipsychotic Drugs used for Treatment of Behavioral Disorders in Elderly Patients. April 11, 2005
7. Friedman JH. Atypical antipsychotics in the elderly with Parkinson disease and the "black box" warning. *Neurology.* 2006 Aug 22;67(4):564-6.
8. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA.* 2005 Oct 19;294(15):1934-43.
9. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA; CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2006 Oct 12;355(15):1525-38.
10. Raschetti R, Galeotti F, Izzicupo F, Gainotti S, Chattat R, Chiarotti F, Popoli P, Potenza R, Tebano MT, Petrini C, Menniti-Ippolito F, Vanacore N, and the AdCare Study Group. "AdCare" Clinical Study. A Long Term, Multicentre, Double Blind, Randomized Clinical Trial on Use of Antipsychotics in Patients with Alzheimer's Disease. XIIIth National Meeting of the Italian Neuroepidemiology Association Verona, Italy, September 26-28, 2008 *Neuroepidemiology* 2008;31:211.



TRATTAMENTO DEI DISTURBI NON MOTORI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

I DISTURBI AUTONOMICI

Pietro Cortelli

Clinica Neurologica, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna.
Via Ugo Foscolo n° 7, 40123 Bologna (Italy). E-mail: pietro.cortelli@unibo.it

I disturbi autonomici più frequenti nella malattia di Parkinson sono quelli dovuti a disfunzione del sistema gastrointestinale, genito urinario, cardiovascolare (ipotensione ortostatica con ipertensione supina, ipotensione post prandiale) e della termoregolazione. Essi sono frequentemente causa di grave disabilità e presentano un decorso lentamente progressivo. Scopo di questo articolo è quello di riassumere le raccomandazioni per il miglior trattamento possibile della ipotensione ortostatica neurogena e dei disturbi urinari

Ipotensione ortostatica

L'ipotensione ortostatica (IO) è definita come una riduzione di almeno 20 mmHg nella pressione arteriosa (PA) sistolica o di 10 mmHg nella PA diastolica entro tre minuti dall'assunzione della stazione eretta [1]. Il mantenimento della PA dipende dal controllo battito-battito esercitato dal sistema nervoso vegetativo (SNV), dalla gittata cardiaca, dal tono dei vasi di capacitanza e resistenza, e dal volume plasmatico. Non esiste trattamento farmacologico che possa vicariare completamente l'alterato controllo vegetativo del sistema cardiovascolare e pertanto il trattamento efficace dell'IO si deve avvalere di un approccio integrato di terapia non farmacologica (unico approccio per pazienti con IO asintomatica) e terapia farmacologica (indispensabile per pazienti con IO sintomatica). Inoltre, le scelte terapeutiche devono essere ottimizzate in modo specifico per ogni paziente in base alla malattia ma anche in base alle aspettative del paziente ricordando che il bersaglio della terapia della IO non è solo quello di migliorare i valori pressori ma soprattutto quello di ridurre i sintomi e migliorare la qualità di vita.

Terapia non farmacologia

A) Educare il paziente a riconoscere i fattori sfavorevoli al controllo della IO

Il primo obiettivo è quello di insegnare al paziente con IO ad **evitare** i seguenti fattori che influenzano negativamente la PA e la volemia [2]:



1. esposizione ad elevate temperature ambientali, i bagni caldi e i luoghi ristretti e affollati
2. il passaggio rapido dal clinostatismo all'ortostatismo soprattutto al mattino, quando generalmente l'IO è più grave
3. l'allettamento prolungato o il mantenimento prolungato della stessa posizione seduta
4. pasti abbondanti ricchi di carboidrati senza alcol dovrebbe essere evitato.
5. manovre come la minzione, il ponzamento e i colpi di tosse, riducendo il ritorno venoso al cuore, possono causare ipotensione e sincope. I pazienti di sesso maschile dovrebbero urinare in posizione seduta, specialmente la notte.
6. Infine è importante riconoscere ed eliminare se possibile le cause iatrogene di IO come i farmaci diuretici, antipertensivi, anti-anginosi, antagonisti del recettore β -adrenergico (per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna), antiparkinsoniani. Spesso tali farmaci vengono introdotti per il trattamento della "ipertensione" rilevata da una misurazione solo in posizione supina o seduta e sono causa dello scompenso della IO. Risulta quindi cruciale che la valutazione della PA specialmente dell'anziano sia sempre eseguita in posizione supina e dopo ortostasi di almeno 3 min.

B) Educare il paziente a riconoscere i fattori favorevoli al controllo della IO

Il paziente deve modificare le proprie abitudini **introducendo i seguenti** elementi utili all'espansione della volume ematico che è un requisito indispensabile per ottenere una risposta efficace con la terapia farmacologica:

1. bere almeno 2-2,5 l di liquidi/die, meglio se nella prima parte della giornata
2. introdurre con la dieta almeno 8 g/die di sodio o 150 mmol/die; possono essere utili tavolette per salare i cibi (3 tavolette/die da 500 mg come dose iniziale), monitorando la natriuresi nelle 24 ore [2].
3. dormire inclinando il letto di 25° (spessori sotto la testata del letto) in modo che la testa risulti sollevata di circa 20-25 cm rispetto ai piedi. Questa manovra oltre a ridurre l'ipertensione clinostatica, che spesso accompagna l'IO, stimolando il sistema renina-angiotensina-aldosterone permette un buon controllo della IO specialmente al mattino al risveglio.
4. stimolare i pazienti ad eseguire un moderato esercizio fisico quotidiano. I programmi di allenamento devono essere valutati nel singolo individuo. Il nuoto è l'attività fisica più consigliabile ma anche la bicicletta in posizione supina può essere utile nei pazienti più compromessi dal punto di vista motorio [2].
5. utilizzare calze elastiche con gradiente pressorio massimale alle caviglie (compressione di 30-40 mmHg) e minimo in vita (0-5 mmHg), per compensare il sequestro venoso indotto dalla gravità [2]. Tuttavia le calze elastiche sono ritenute dai pazienti molto scomode da indossare specialmente in estate e spesso rifiutano di usarle.

6. fare pasti piccoli e frequenti con ridotto contenuto di carboidrati e seguiti dall'assunzione di caffè. Prima di dormire fare uno spuntino ricco di carboidrati e con un dosi moderate di alcol per ridurre la ipertensione clinostatica notturna
7. insegnare ai pazienti a riconoscere i sintomi fisici causati dalla ipotensione ortostatica (sintomi da ipoperfusione cerebrale: disequilibrio/vertigini, annebbiamento visivo, scotomi, lipotimie e sincope, difficoltà di concentrazione e lieve deficit cognitivo prevalentemente in ortostatismo; sintomi da ipoperfusione muscolare: dolore paracervicale e sub-occipitale, dolore lombosacrale; sintomi da ipoperfusione cardiaca o renale: dolore di tipo anginoso, oliguria; sintomi aspecifici: astenia/letargia)
8. insegnare le manovre da eseguire per contrastare i sintomi premonitori della IO ed evitare o ritardare la sincope aumentando il ritorno venoso [3]. Le manovre più efficaci sono: incrociare le gambe a forbice, chinarsi in avanti con la testa a livello del cuore, accovacciarsi (squatting) sui talloni, utilizzare la pompa muscolare con la contrazione dei muscoli addominali, dei glutei o dei polpacci. Queste manovre possono generalmente essere applicate in qualsiasi situazione ma risultano difficili nel caso di grave disabilità motoria e di disturbi dell'equilibrio. Può essere utile l'uso di sedie portatili pieghevoli che permettono ai pazienti ancora di sedersi immediatamente qualora riconoscano l'esordio di sintomi presincopali.

Trattamenti farmacologici

Lo scopo del trattamento farmacologico dell'IO non è di riportare i valori pressori entro i limiti di norma, ma di rendere la IO asintomatica permettendo al paziente una autonomia funzionale almeno nell'ambito della casa. Si sconsiglia il frequente automonitoraggio della PA da parte del paziente perché generalmente forviante e condizionato dalla posizione e dal momento della giornata in cui viene eseguito. Risulta invece di grande utilità la misurazione della PA delle 24 ore (Holter pressorio) perché permette la contemporanea valutazione della entità della IO in particolare postprandiale e al mattino e della ipertensione supina specialmente quella notturna. Recentemente la Federazione Europea delle Società Neurologiche (EFNS) ha pubblicato le raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento dell'IO [4]. Il primo trattamento farmacologico da introdurre è la semplice *acqua del rubinetto*. Infatti, è stato dimostrato che la rapida introduzione (in 3-4 minuti) di 0.5 litri di acqua evoca una marcata risposta pressoria e il miglioramento dei sintomi che perdura per un'ora o più. Tale terapia è quindi da consigliare al mattino prima di alzarsi associata ad un caffè di cui è riconosciuto l'effetto pressorio nei paziente con insufficienza vegetativa cronica.

- a) Il farmaco di prima scelta per il trattamento della IO neurogena è il *fludrocortisone* [4], un potente mineralcorticoide sintetico con minimi effetti glucocorticoidi-

di che agisce determinando l'espansione del volume dei liquidi corporei intra- ed extravascolari, sensibilizzando i recettori vascolari alla NA e aumentando la risposta vasocostrittrice. La dose iniziale è di 0,1 mg/die aumentabile di 0,1 mg ogni 1-2 settimane fino a un massimo di 0,3-0,5 mg/die, generalmente in un'unica somministrazione prima di dormire al fine di migliorare il controllo pressorio del mattino al risveglio che è il momento critico della giornata. La somministrazione serale comunque necessita di valutare con attenzione l'entità della ipertensione supina notturna. Il picco plasmatico viene raggiunto in 45 minuti e l'emivita plasmatica è di circa 7 ore. L'azione sulla PA si sviluppa dopo 5-6 giorni di trattamento. La combinazione di una buona idratazione, dell'apporto di sali adeguato, del dormire con la testa sollevata di circa 20-25 cm rispetto ai piedi e di 0,1-0,2 mg/die di fludrocortisone è il miglior metodo per trasformare una IO sintomatica in asintomatica. Normalmente all'effetto farmacologico si associa un incremento di peso di 2-3 kg e un moderato edema agli arti inferiori. Ai dosaggi descritti gli effetti collaterali sono minimi, mentre dosi elevate possono determinare sovraccarico e insufficienza cardiaca congestizia, ipopotassiemia (per cui non va associato a diuretici dispersori di potassio e conviene una dieta con integratori del potassio) e cefalea. L'effetto indesiderato principale e spesso inevitabilmente associato al buon successo della terapia durante il giorno è la ipertensione supina notturna che necessita di trattamenti specifici. Raro è il peggioramento di un diabete preesistente.

- b) Tra i farmaci simpaticomimetici la midodrina è da considerare la prima scelta raramente in alternativa al fludrocortisone più frequentemente in associazione [4]. La *midodrina* è il simpaticomimetico più usato in Italia, e l'unico approvato dalla Food and Drug Administration negli USA. Si tratta di un profarmaco che viene assorbito quasi completamente come tale e solo successivamente convertito nel suo metabolita attivo desglimidodrina, che ha effetto vasocostrittore sulle arteriole e sul letto di capacitanza venoso. La midodrina non attraversa la barriera ematoencefalica perciò ha scarso effetto sul sistema nervoso centrale. Viene assorbita rapidamente e completamente ed è escreta prevalentemente per via urinaria. La biodisponibilità assoluta è del 93% e l'emivita della desglimidodrina è di 2-3 h. I livelli terapeutici ematici di midodrina e desglimidodrina dopo una singola somministrazione persistono per 2-4 ore. La posologia è di 2,5-10 mg 3 volte/die, meglio se somministrata al mattino, prima del pranzo e nel pomeriggio (mai dopo le 18 per non interferire sui livelli pressori notturni). L'azione α -agonista della midodrina può risultare utile anche per migliorare l'incontinenza urinaria. L'ipertensione notturna è un effetto indesiderato comune, insieme a piloerezione e ritenzione o esitazione urinaria.
- c) la *piridostigmina*, inibendo l'acetilcolinesterasi potenzia la trasmissione simpatica ganglionare prevalentemente in ortostatismo quando l'attività simpatica è maggiore, e ha mostrato buona capacità di aumentare la pressione arteriosa in



pazienti con IO. La dose iniziale è di 30 mg 2-3 volte al di, che può essere poi gradualmente aumentata a 60 mg al giorno, eventualmente in associazione a 5 mg di midodrina per ogni somministrazione. Una volta raggiunto il dosaggio pieno si può usare la piridostigmina 180 mg a lento rilascio, in un'unica somministrazione [4]. Effetti indesiderati sono principalmente rappresentati da nausea, vomito, diarrea, crampi addominali da aumentata peristalsi.

- d) La *diidrossifenilserina* (DOPS, non in vendita in Italia; è in corso la valutazione EMEA per uno studio registrativo come farmaco orfano) è un profarmaco che viene convertito dalla DOPA-decarbossilasi a noradrenalina. Questo è il farmaco di elezione nei pazienti con deficienza di dopamina beta-idrossilasi (D β H), una rara malattia ereditaria in cui il paziente non può sintetizzare la NA e l'adrenalina. In tale condizione la diidrossifenilserina nella forma *levo* o in forma mista racemica innalza i livelli plasmatici di NA superando il blocco di sintesi dovuto all'assenza dell'enzima D β H. In alcuni studi questo farmaco ha migliorato i sintomi da IO anche in pazienti in emodialisi cronica e in pazienti con varie patologie del sistema nervoso autonomo [5].
- e) Trattamenti specifici per particolari situazioni cliniche sono: la *desmopressina* (spray nasale, 10-40 μ g, o per os, 100-400 μ g, nocte) per ridurre la poliuria notturna, l'*octreotide* (25-50 μ g s.c. 30 minuti prima di un pasto) e recentemente l'*acarbose*, un inibitore dell' α -glucosidasi (100 mg/die) per controllare l'ipotensione postprandiale e l'*eritropoietina* (25-50 U/kg di peso corporeo s.c. per 3 volte la settimana per 6-8 settimane) per controllare l'anemia.
- f) Un approccio terapeutico ancora in corso di sviluppo è rappresentato da un dispositivo elettromeccanico che controlla la IO mediante infusione continua endovenosa di Noradrenalina mediante una pompa da insulina.

L'ipertensione clinostatica è di frequente riscontro nei pazienti con disautonomia e può essere aggravata dalla terapia con fludrocortisone e simpaticomimetici. Tale condizione oltre a peggiorare i sintomi di ipoperfusione cerebrale durante i cambiamenti posturali, peggiorando il compenso dell'autoregolazione cerebrale, aumenta il rischio di sviluppare ipertrofia ventricolare cardiaca ed encefalopatia vascolare. Al fine di limitare questo fenomeno si consiglia di non assumere farmaci vasoattivi dopo le 18, di evitare l'uso di calze elastiche in posizione supina e di dormire con la testa sollevata di circa 20-25 cm rispetto ai piedi. Un utile accorgimento è quello di bere un alcolico prima di coricarsi o mangiare un dolce in quanto possono ridurre rapidamente la PA e per diverse ore. L'utilizzo di farmaci antipertensivi a breve emivita come il Capoten® può essere indicato ed alcuni autori hanno usato il Sildenafil® come ipotensivante in grado anche di contrastare la impotenza erigendi dell'uomo con insufficienza vegetativa.

Note pratiche: la ditta produttrice di fludrocortisone (Florinef®) (Bristol-Myers Squibb) non ha presentato domanda di registrazione in Italia ed il farmaco non è



disponibile sul nostro mercato. Con un decreto del 30 giugno 2004, la Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute ha autorizzato la ditta produttrice ad importare il farmaco dai paesi dell'Unione Europea dove il medicinale risulta commercializzato e a fornire direttamente, a titolo gratuito e su richiesta al servizio farmaceutico della struttura sanitaria di competenza territoriale, il quantitativo di farmaco necessario alla cura delle patologie per le quali è indicato (morbo di Addison e sindrome adrenogenitale con perdita di sali congenita). Quindi l'uso di fluoridrocortisone per trattare la IO è a carico del paziente e "off label".

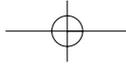
DISTURBI SFINTERICI

Trattamento della urgenza e incontinenza minzionale

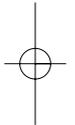
Nella malattia di Parkinson l'incapacità della vescica di trattenere normali volumi di urina è di solito il risultato di contrazioni detrusoriali non inibite (iperreflessia detrusoriale) e della dissinergia sfinterica. Il trattamento più comune è quello farmacologico, con agenti anticolinergici [6,7,8]. L'*ossibutinina cloridrato* (5 mg 2-3 volte/die aumentabile in caso di necessità fino a 5 mg per 4 volte/die) è un anticolinergico dotato di elevata affinità per i recettori muscarinici della vescica con effetto selettivo sull'innervazione parasimpatica del muscolo detrusore e con azione miorilassante sul muscolo liscio. Frequenti complicazioni sono xerostomia, stitichezza, visione confusa, nausea e, raramente, sonnolenza, dolore addominale, difficoltà della minzione (ritenzione urinaria), cefalea, vertigini, aritmie e disturbi di coscienza. La *tolterodina* (2 mg per 2 volte/die), oltre ad avere azione anticolinergica ha anche un effetto calcio-antagonista sul muscolo detrusore. Ha la stessa efficacia dell'*ossibutinina cloridrato* ma risulta meglio tollerata. In alternativa possono essere utilizzate la *propantelina bromuro* (15-30 mg per 2-3 volte/die un'ora prima dei pasti) o l'*imipramina* (25-75 mg/die) e la *duloxetina* (40-80 mg/die), due antidepressivi con marcata azione anticolinergica.

Recentemente sono stati introdotti due nuovi composti antimuscarinici selettivi per il recettore M3 per il trattamento della vescica iperreflessica: la *solifenacina* (5-10 mg/die) e la *darifenacina* (7,5-15 mg/die). Entrambi i farmaci si sono dimostrati efficaci nel migliorare i sintomi e meglio tollerati dei farmaci classici [6,7,8].

Talora i farmaci anticolinergici possono potenziare la tendenza vescicale a un incompleto svuotamento e alla ritenzione urinaria. Pertanto, specie quando si sospetta una dissinergia sfinterico-detrusoriale, è opportuno misurare il volume vescicale residuo prima di intraprendere una terapia farmacologica. Se questo è superiore a 100 ml il migliore trattamento rimane il cateterismo intermittente 4-5 volte/die. Tuttavia, quando uno sfintere uretrale debole o una grave iperreflessia del muscolo detrusore compromette la capacità funzionale della vescica, sono indicati



in associazione al cateterismo intermittente, farmaci anticolinergici allo scopo di aumentare la capacità vescicale. Per alcuni pazienti il cateterismo intermittente non è possibile o controindicato. In queste circostanze, un catetere di Foley a dimora può essere l'unico modo di assicurare un adeguato svuotamento vescicale [8]. Le maggiori complicanze sono la perdita di urina intorno al catetere, il blocco intermittente del catetere, le infezioni urinarie croniche e la calcolosi. La migliore alternativa al catetere a dimora è il catetere sovrapubico che può essere inserito in anestesia locale ed è spesso il metodo di scelta nei pazienti in cui altri meccanismi non sono efficaci o attuabili. Nel trattamento della nicturia la desmopressina spray nasale (10-20 mg/nocte), riducendo la produzione di urina nelle successive 6-8 ore, si è dimostrata di particolare utilità [8]. Un effetto collaterale reversibile è rappresentato dall'iponatremia che si può verificare nelle prime settimane di trattamento, talora associata a malessere generale, nausea, gastralgia, cefalea e ritenzione di liquidi. La chirurgia svolge generalmente un ruolo minore nel trattamento dei disturbi urologici in pazienti con malattia di Parkinson.



BIBLIOGRAFIA

1. Aminoff MJ. Postural hypotension. In: Aminoff MJ (ed). Neurology and general medicine. The neurological aspects of medicine disorders. New York: Churchill Livingstone; 1995: 137-58.
2. Mathias CJ, Kimber JR. Treatment of postural hypotension. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 285-9.
3. Wieling W, Van Lieshout JJ, Van Leeuwen AM. Physical manoeuvres that reduce postural hypotension in autonomic failure. Clin Auton Res 1993; 3: 57-65.
4. Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. Eur J Neurol 2006;13:930-6.
5. Kaufmann H, Saadia D, Voustianiouk A, et al. Norepinephrine precursor therapy in neurogenic orthostatic hypotension. Circulation 2003; 108: 724–728.
6. Foote J, Glavind K, Kralidis G, Wyndaele JJ. Treatment of overactive bladder in the older patient: pooled analysis of three phase III Studies of Darifenacin, an M3 selective Rreceptor antagonist. Eur Urol 2005; 48:471–477.
7. Abrams P, Swift S. Solifenacin is effective for the treatment of OAB dry Ppatients: a pooled analysis. Eur Urol 2005; 48:483–487.
8. Fowler CJ. Neurological disorders of micturition and their treatment. Brain 1999; 122: 1213-31.



TRATTAMENTO DEI DISTURBI NON MOTORI DELLA MALATTIA DI PARKINSON: IL DOLORE

Giovanni Defazio

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

Introduzione

I pazienti con Malattia di Parkinson (MP) spesso riferiscono sintomi dolorosi a carico di parti del corpo interessate da distonia o, più frequentemente, in parti del corpo non interessate da manifestazioni distoniche (1). Il dolore non distonico è eterogeneo, potendo assumere carattere crampiforme, artralgico o neuropatico (1, 2). Recentemente, i risultati di due studi caso-controllo (2, 3) hanno suggerito che non tutte le tipologie di dolore non distonico rappresentano un sintomo non motorio della malattia di Parkinson. In particolare, uno studio multicentrico Italiano (2) ha dimostrato che, nell'ambito dei dolori non distonici, solo i dolori crampiformi e neuropatici che si manifestano in concomitanza con l'esordio della sintomatologia motoria o successivamente devono essere considerati come sintomi non motori della MP. I dolori artralgici (riferiti alle grosse articolazioni) hanno invece frequenza analoga a quella della popolazione generale e non dovrebbero perciò rappresentare un target per specifiche terapie.

Sia il dolore distonico che quello non distonico possono manifestarsi in qualunque fase di malattia, anche prima dell'inizio delle terapie dopaminergiche, e la loro frequenza tende ad incrementare con la durata di malattia (2, 3). Fra i fattori potenzialmente predisponenti allo sviluppo di dolore sono stati segnalati, l'età di esordio della sintomatologia motoria, il sesso femminile, le complicanze motorie da levodopa, e la depressione (3 – 5).

I meccanismi del dolore

I meccanismi sottesi allo sviluppo della sintomatologia dolorosa nella MP sono poco noti. Tuttavia, alcune linee di ricerca hanno evidenziato alterazioni dei meccanismi centrali di processazione degli stimoli nocicettivi che potrebbe rappresentare una condizione predisponente alla manifestazione del dolore. In particolare, i pazienti parkinsoniani, indipendentemente dalla presenza del dolore, presentano soglie al dolore (ma non tattili) significativamente ridotte rispetto a controlli normali (6-8). Inoltre, studi con i potenziali evocati laser hanno evidenziato risposte anomale (riduzione di ampiezza ma non di latenza) in pazienti con emiparkinson senza dolore,



indipendentemente dal lato clinicamente affetto (7, 8). Infine, uno studio PET in parkinsoniani senza dolore ha documentato una anomala attivazione di strutture cerebrali coinvolte nella processazione di stimoli nocicettivi come l'insula, la corteccia prefrontale e il cingolo anteriore (9).

Farmaci analgesici e malattia di Parkinson

Non vi è consenso sulla frequenza di utilizzo di farmaci analgesici nella MP. In una serie clinica, Negre-pages al. (3) hanno segnalato un minore uso di analgesici da parte dei pazienti parkinsoniani con dolore rispetto a pazienti con altre patologie dolorose. Al contrario, uno studio recente basato su dati del "French System of Health Insurance" per l'anno 2005 (10) ha stimato una prescrizione di analgesici nei parkinsoniani più elevata rispetto alla popolazione generale (82% versus 77%), ma inferiore a quella di pazienti con osteoartrite (82% versus 90%). Nessuna significativa differenza emergeva invece tra parkinsoniani e diabetici. A paragone della popolazione generale e dei soggetti diabetici, i pazienti con MP erano maggiormente esposti ad oppiacei, acetomifene e all'uso cronico di analgesici. Nessuno studio ha focalizzato sugli effetti di farmaci analgesici sulle varie tipologie di dolore riscontrabili nella MP, mentre un unico studio in aperto della durata di 6 settimane ha evidenziato in una casistica limitata un positivo effetto della duloxetina sul sintomo dolore ma non sulle soglie al dolore (11).

Dolore e farmaci antiparkinsoniani

Mentre è noto che il dolore associato a distonia può fluttuare con la terapia antiparkinsoniana, non vi sono studi ad hoc sugli effetti della levodopa e dei dopaminoagonisti sul dolore non associato a distonia. I dati desumibili dagli studi descrittivi finora effettuati sono viziati dal disegno retrospettivo e dalla mancanza di accordo sulla definizione di dolore parkinsoniano.

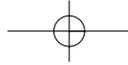
Qualche informazione in più è desumibile dagli studi sugli su parametri neurofisiologici come la soglia al dolore e i potenziali evocati laser. In realtà, gli studi sugli effetti della levodopa sulla soglia al dolore nella MP hanno fornito risultati contrastanti. Djaldetti et al. (6) non riportavano modificazioni della soglia al dolore (valutata con stimoli termici) nel passaggio dalla condizione di *off* a quella di *on*, dato supportato da altri più recenti studi (7, 8). Diversamente, altri gruppi hanno osservato una normalizzazione delle ridotte soglie al dolore dopo la somministrazione acuta di levodopa (12, 13). In uno di questi studi, la levodopa anche normalizzava l'anomala attivazione PET di strutture cerebrali putativamente coinvolte nella processazione di stimoli nocicettivi (9). Questo dato, tuttavia, non concorda con l'as-

senza di effetto della levodopa in acuto sulle anomalie dei potenziali evocati laser osservate da Tinazzi et al.(7, 8) Le discrepanze tra i vari studi potrebbero essere spiegate da differenze metodologiche nella valutazione delle soglie al dolore o da differenze cliniche tra i pazienti testate. Uno studio recente ha infatti dimostrato che i parkinsoniani con discinesie indotte da levodopa, ma non quelli con risposte terapeutiche stabili o fluttuanti, mostrano un incremento delle soglie dopo test acuto con levodopa (14).

BIBLIOGRAFIA

1. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1986;1:45-9.
2. Brefel-Courbon C, Grolleau S, Micaleff J, Thalamas C, Rascol O, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre R. Pain in Parkinson's disease: pharmacoepidemiological research into the consumption of analgesic drugs. *Mov Disord* 2007;22(supp16):S165.
3. Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, Martino D, Fincati E, Fiaschi A, Moretto G, Abbruzzese G, Marchese R, Bonuccelli U, Del Dotto P, Barone P, De Vivo E, Albanese A, Antonini A, Canesi M, Lopiano L, Zibetti M, Nappi G, Martignoni E, Lamberti P, Tinazzi M. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol* 2008; 65:1191-4.
4. Starkstein SE, Preziosi TJ, Robinson RG. Sleep disorders, pain and depression in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1991;31:352-5.
5. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, Ottaviani S, Smania N, Moretto G, Fiaschi A, Martino D, Defazio G. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:822-5.
6. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:2171-2175.
7. Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G, Fincati E, Smania N, Moretto G, Fiaschi A, Le Pera D, Valeriani M. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: A study with CO(2) laser evoked potentials. *Pain* 2008; 136: 117-24.
8. Tinazzi M, Recchia S, Simonetto S, Defazio G, Tamburin S, Moretto G, Fiaschi A, Miliucci R, Valeriani M. Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemiparkinson: evidence for an abnormal nociceptive processing. *J Neurol Sci* 2008 25 Oct

9. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalama C, Ory F, Quelven I, Chollet F, Montastruc JL, Rascol O. Effect of Levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005; 20: 1557-1563.
10. Brefel-Courbon C, Grolleau S, Thalamas C, Bourrel R, Allaria-Lapierre V, Loï R, Micallef-Roll J, Lapeyre-Mestre M. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson's disease, other chronic diseases and the general population. *Pain*. 2009;141:14-8.
11. Djaldetti R, Yust-Katz S, Kolianov V, Melamed E, Dabby R. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2007 Jul-Aug;30(4):201-5. PubMed PMID: 17762316.
12. Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1140-1142.
13. Slaoui T, Mas-Gerdelat A, Ory-Magne F, Rascol O, Brefel-Courbon C. Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients. *Rev Neurol (Paris)*. 2007;163:66-71.
14. Lim S-Y, Farrell MJ, Gibson SJ, et al. Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2008; 23: 1689-1695.



È POSSIBILE RALLENTARE LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA DI PARKINSON?

Giovanni Abbruzzese

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica – Università di Genova

Introduzione

La malattia di Parkinson (MP) è sostenuta da un processo neurodegenerativo ad evoluzione progressiva: la degenerazione dei neuroni dopaminergici compromette la funzionalità della via nigro-striatale e la carenza di dopamina genera i principali sintomi motori della malattia. Il trattamento attualmente disponibile della MP si avvale d'interventi sintomatici basati sull'impiego di farmaci dopaminergici o sul ricorso alla chirurgia stereotassica funzionale (stimolazione cerebrale profonda). Non vi è dubbio che tali interventi, inizialmente assai efficaci nel controllo della sintomatologia motoria, tendono con tempo a perdere parte della loro efficacia, possono indurre complicanze motorie e non-motorie, e non appaiono in grado di arrestare la progressione naturale della malattia.

L'identificazione di strategie farmacologiche indirizzate a modificare l'evoluzione di malattia ("*disease modifying strategies*") costituisce da tempo un obiettivo primario della ricerca scientifica ed un bisogno fondamentale nella gestione dei pazienti con MP, poiché è noto che le principali manifestazioni motorie della malattia si manifestano quando il depauperamento dei neuroni dopaminergici nigro-striatali ha già superato il 60% [1-2].

I trials clinici sulla prevenzione secondaria nella MP

La sperimentazione di terapie farmacologiche potenzialmente "neuroprotettive" si è sviluppata tramite l'identificazione di composti in grado d'interferire con alcuni dei meccanismi coinvolti nel processo che conduce alla morte cellulare e, quindi, probabilmente nella patogenesi della MP: stress ossidativo, disfunzione mitocondriale, eccitotossicità, infiammazione, autofagia, alterata fosforilazione e ripiegamento proteico, apoptosi [3-4]. Ciò ha comportato lo studio, dapprima su modelli sperimentali e successivamente tramite *trials* clinici nell'uomo, di numerose sostanze con proprietà antiossidanti, bioenergetiche, antinfiammatorie, antiexcitotossiche, antiapoptotiche.

Tuttavia, la grande maggioranza degli studi clinici ha dato un esito negativo (in quanto gli agenti testati non hanno confermato in vivo gli effetti evidenziati nei modelli sperimentali) o non conclusivo, poiché le modificazioni cliniche indotte dal trattamento potevano essere attribuite ad un effetto sintomatico [5] (Tabella 1).



Alcuni studi sono attualmente ancora in corso di svolgimento (pramipexolo, CoQ10, creatina, inosina, isradipina).

Particolare attenzione è stata riservata a due classi di agenti farmacologici (comunemente utilizzati nel trattamento sintomatico della MP): dopamino-agonisti e inibitori delle MAO tipo B.

I dopamino-agonisti dimostrano in vitro la capacità di proteggere i neuroni dopaminergici grazie a proprietà antiossidanti ed antiapoptotiche [4]. Per evitare l'effetto sintomatico confondente, gli studi clinici disegnati per testare i potenziali effetti "neuroprotettivi" dei farmaci dopamino-agonisti hanno utilizzato come obiettivo primario il tasso di decremento di biomarcatori surrogati ("neuroimaging") della funzione nigro-striatale, quali Beta-CIT e fluorodopa. Sia lo studio CALM-PD-CIT (pramipexolo) [6] che lo studio REAL-PET (ropinirolo) [7] hanno evidenziato una riduzione del 30-40% nel tasso di decremento del marcatore nei pazienti trattati con dopamino-agonisti rispetto al gruppo trattato con levodopa. Questi risultati suggestivi di un putativo effetto "neuroprotettivo" sono, tuttavia, condizionati dalle incertezze relative ad un possibile effetto confondente diretto dei farmaci dopamino-agonisti sui biomarcatori [8]. Una spiegazione alternativa potrebbe chiamare in causa la presupposta "tossicità" della levodopa; lo studio ELLEDOPA [9] ha in effetti documentato un maggiore tasso di declino del trasportatore di dopamina (DAT) nei pazienti trattati con levodopa rispetto al placebo. Il risultato appare, tuttavia, inconclusivo alla luce del persistente beneficio clinico osservato anche dopo 2 settimane di *wash out* nei pazienti trattati con levodopa.

Gli inibitori MAO-B sono in grado d'interferire con il metabolismo ossidativo della dopamina ed esercitano un effetto antiapoptotico sia in vitro che in vivo bloccando la traslocazione nucleare del GAPDH e la conseguente inibizione di molecole protettive [4]. Lo studio DATATOP [10] (confronto tra selegilina e placebo in pazienti parkinsoniani *de novo*) ha dimostrato un ritardo di circa 9 mesi nella progressione clinica dei pazienti trattati con l'inibitore MAO-B; tale risultato appariva però ascrivibile ad un effetto di tipo sintomatico. Tuttavia, studi successivi [4] suggeriscono che la selegilina potrebbe essere in grado esercitare un effetto addizionale a quello sintomatico, verosimilmente in relazione alle sue proprietà antiapoptotiche. In effetti, anche i risultati preliminari dello studio ADAGIO (rasagilina vs. placebo con "delayed start design") [11] sembrano dimostrare che l'impiego precoce di rasagilina (1 mg/die) è in grado di ridurre la progressione dei sintomi motori [12] e non-motori [13]. Tale effetto, d'entità relativamente modesta, potrebbe essere posto in relazione all'esaltazione o al mantenimento di meccanismi compensatori che riducono la gravità dei sintomi od il tasso di progressione [14].

Conclusioni e prospettive future

Lo sviluppo di un trattamento "neuroprotettivo" che interrompa o rallenti la progressione del processo neurodegenerativo nella MP rimane al momento ancora un biso-

gno insoddisfatto [4,5,15]. Diverse ragioni giustificano il fallimento o l'inconclusività dei principali *trials* clinici: 1. i modelli sperimentali (acuti-subacuti) utilizzati presentano differenze rilevanti rispetto alle caratteristiche clinico-biologiche della MP; 2. permane ancora una grande incertezza sui meccanismi patogenetici responsabili della MP; 2. molti dei *trials* clinici sono risultati inadeguati nel loro disegno (criteri d'inclusione e selezione dei pazienti, scelta delle misure d'*outcome*, dosi utilizzate e timing della somministrazione, mancata esclusione di effetti sintomatici). Inoltre, deve essere considerato che l'evoluzione della MP si caratterizza per l'emergere progressivo di sintomi non-dopaminergici (turbe del cammino e *freezing*, alterazioni della stabilità posturale e cadute, disautonomia, turbe della deglutizione, alterazioni del sonno, alterazioni del tono timico e demenza) che costituiscono la principale causa di disabilità [16].

Le future direzioni della ricerca in ambito di "neuroprotezione" dovranno, quindi, tenere in considerazione la necessità di studi più ampi e con adeguato *follow up*, utilizzando protocolli criticamente rivisitati ed indirizzati anche ai meccanismi non-dopaminergici.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL et al. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:314-319.
- [2] Marek K. Dopaminergic dysfunction in parkinsonism: new lessons from imaging. *Neuroscientist* 1999;5:333-339.
- [3] Clarke CE. Neuroprotection and pharmacotherapy for motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:466-474.
- [4] Olanow CW, Kieburtz K, Schapira AHV. Why Have We Failed to Achieve Neuroprotection in Parkinson's Disease? *Ann Neurol* 2008;64(suppl):S101-S110.
- [5] Hart RG, Pearce LA, Ravina BM, Yalthro TC, Marler JR. Neuroprotection trials in Parkinson's disease: systematic review. *Mov Disord* 2009;24: 647-654
- [6] Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002;287:1653-1661.
- [7] Whone A, Watts R, Stoessl J et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REALPET Study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101.
- [8] Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE et al. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:208-215.

- [9] Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson disease? The results of the ELLDOPA study. *N Engl J Med* 2004;351:2498-2508.
- [10] Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989;321:1364-1371.
- [11] Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord* 2008;23:2194-2201.
- [12] Rascol O, Olanow CW et al. The effect of rasagiline in early Parkinson's disease (PD): The ADAGIO delayed start trial. *Mov Disord* 2009;24(Suppl 1):S275.
- [13] Poewe W, Hauser R, Lang AE et al. Rasagiline 1 mg/day provides benefits in the progression of non-motor symptoms in patients with early Parkinson's disease: Assessment with the revised MDS-UPDRS. *Mov Disord* 2009;24(Suppl 1):S272-S273.
- [14] Brotchie J, Fitzer-Attas C. Mechanisms compensating for dopamine loss in early Parkinson disease. *Neurology* 2009;72:S32-S38.
- [15] Clarke CE. A 'cure' for Parkinson's disease: can neuroprotection be proven with current trial designs? *Mov Disord* 2004;19:491-499.
- [16] Hely MA, Morris JG, Reid WG et al. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005;20:190-199.

EVIDENZA SULLA TERAPIA DELLA M. DI PARKINSON INIZIALE RUOLO DEI DOPAMINO-AGONISTI

Giovanni Fabbrini

Dipartimento di Scienze Neurologiche
Sapienza Università degli Studi di Roma

Da un punto di vista generale la terapia della fase iniziale nella malattia di Parkinson si prefigge alcuni obiettivi sostanziali quali: 1) rallentare o arrestare la progressione di malattia; 2) incrementare la funzione dei terminali dopaminergici residui; 3) intervenire sul malfunzionamento dei circuiti neuronali; 4) promuovere la rigenerazione neuronale. Dal punto di vista prettamente clinico la terapia della fase iniziale dovrebbe: 1) perseguire la neuroprotezione; 2) ottenere il controllo/miglioramento dei sintomi; 3) prevenire/ritardare le complicanze motorie; 4) prevenire/ritardare le complicanze non motorie. Alcuni di questi obiettivi (in particolare la neuroprotezione) non sono stati tutt'ora dimostrati con certezza nell'uomo. Per quanto concerne il trattamento sintomatico, non esiste tutt'ora un accordo univoco su alcuni aspetti fondamentali quali: 1) quando iniziare il trattamento farmacologico nei pazienti parkinsoniani: a) sempre e comunque appena fatta la diagnosi? b) quando vi sia una sostanziale disabilità funzionale e 2) Quale strategia farmacologica scegliere quando si è deciso di iniziare il trattamento?

Recenti progressi e l'analisi di numerosi studi clinici e sperimentali stanno a dimostrare che probabilmente non vi sono dati scientifici a supporto del concetto che "è meglio aspettare". In realtà, osservazioni cliniche e studi di neuro-immagine funzionale (18F Dopa-PET) indicano che la fase pre-sintomatica della malattia di Parkinson (PD) idiopatica potrebbe essere compresa probabilmente tra i 4 ed i 6 anni. Altri studi indicano che la perdita neuronale ed il deterioramento clinico sono più rapidi nei primi anni di malattia. Queste osservazioni suggeriscono pertanto che l'intervento medico nelle prime fasi di malattia è probabilmente cruciale per poter interferire con la progressione della malattia.

Questa ipotesi è supportata dai risultati di alcuni trials clinici che dimostrano come i pazienti che inizino da subito un trattamento attivo abbiano un decorso migliore nel tempo dei pazienti che non sono da subito trattati con farmaci attivi. Il concetto che il trattamento dovrebbe essere pertanto ritardato ed iniziato solo in quei pazienti che mostrano deficit funzionale significativo è messa pertanto in discussione da queste osservazioni e molti studiosi suggeriscono di iniziare un trattamento farmacologico non appena posta la diagnosi.

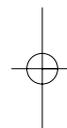
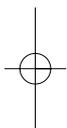
La scelta del tipo di trattamento farmacologico si basa sull'esame di una serie di fattori clinici quali l'età del paziente e la sua disabilità al momento del contatto con il paziente, il fenotipo clinico dominante della malattia (ipercinetico vs acinetico-rigi-

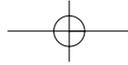
do), la valutazione del possibile decorso clinico nel tempo, e la presenza di altre patologie concomitanti sia di tipo internistico che neuropsichiatrico. In generale le conoscenze attuali sulla fisiologia dei gangli della base suggeriscono che il trattamento più corretto della malattia di Parkinson, sia nella fase precoce che nella fase complicata di malattia, sia rappresentata dalla stimolazione dopaminergica continua. La levodopa, che rimane tutt'ora il farmaco più efficace nella terapia della malattia di Parkinson, presenta a tale proposito una serie di limitazioni: 1) la emivita plasmatica della levodopa standard è breve, e viene incrementata solo modicamente dall'uso di formulazioni a rilascio controllato, che tra l'altro hanno spesso un assorbimento erratico o poco prevedibile; 2) la combinazione della levodopa con COMT inibitori allunga l'emivita della levodopa, ma non permette comunque una reale stabilità dei livelli plasmatici ed i dati recenti dello studio STRIDE confermano che questa modalità di somministrazione non sembra in grado di prevenire la comparsa di discinesie; 3) la combinazione della levodopa con altri inibitori enzimatici (MAO-I) aumenta il tempo di permanenza della dopamina nello spazio intersinaptico; tuttavia questo meccanismo non si traduce in una stimolazione costante a livello centrale; 4) la levodopa non può essere somministrata per via endovenosa continua perché poco solubile e tossica per la parete dei vasi venosi; 5) la levodopa può essere somministrata in modo continuo a livello intradigunale, ma questa modalità di somministrazione, seppur efficace in accordo con una serie di osservazioni cliniche derivate per lo più da studi non controllati, richiede procedure invasive (PEG) e un monitoraggio medico-infermieristico piuttosto complesso ed è quindi dedicata solo a pazienti in fase avanzata di malattia.

Stante queste limitazioni, la ricerca clinica si è rivolta alla utilizzazione di altri farmaci che possedessero caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche più idonee per poter garantire una stimolazione dopaminergica continua. Tra questi farmaci l'attenzione si è concentrata principalmente sui dopamino-agonisti. I dopamino-agonisti agiscono direttamente sul comparto post-sinaptico stimolando i recettori dopaminergici. Sono farmaci dotati di un buon assorbimento orale, con potenziali proprietà neuroprotettive, e non generano metaboliti tossici. I vari dopamino-agonisti si differenziano tra di loro sia per caratteristiche farmacodinamiche (interazione con diversi sottotipi recettoriali dopaminergici ed altri tipi di recettore) che per caratteristiche farmacocinetiche (in particolare l'emivita plasmatica e la biodisponibilità). Tutti i dopamino-agonisti somministrabili per via orale ed in particolare la cabergolina, la pergolide, il pramipexolo ed il ropinirolo hanno una emivita plasmatica più lunga di quella della levodopa, mentre la rotigotina si distingue perché viene somministrata utilizzando la via transdermica, una modalità di somministrazione che dovrebbe assicurare un rilascio costante di farmaco attraverso la cute. Le caratteristiche farmacocinetiche dei dopamino-agonisti sono quindi alla base del fatto che questi farmaci assicurano una stimolazione recettoriale meno pulsatile di ciò che accade con l'uso della levodopa.



Nei pazienti parkinsoniani in fase precoce di malattia diversi studi prospettici, in doppio cieco, controllati verso levodopa hanno dimostrato che i pazienti randomizzati ad iniziare la terapia con un dopamino-agonista a lunga emivita (cabergolina, pergolide pramipexolo, ropinirolo) vanno incontro ad un minore rischio di complicazioni motorie rispetto ai pazienti trattati dall'inizio con levodopa standard . Tale dato rimaneva significativo anche nei pazienti che nel corso dello studio ricevevano levodopa supplementare in aperto. Dati recenti dimostrano che la riduzione del rischio di andare incontro a complicazioni motorie può essere mantenuto anche a 6 anni (nello studio pramipexolo) e a 10 anni (nello studio ropinirolo) dalla randomizzazione, anche se va tenuto conto del limitato numero di pazienti rimasti disponibili al follow-up. In accordo a dati derivati da studi sperimentali su modelli animali, la minore frequenza di complicanze motorie e discinesie è una dimostrazione indiretta del fatto che i dopamino-agonisti esercitano una stimolazione dopaminergica continua in modo più sostanziale di quanto faccia la levodopa. La recente disponibilità di preparati a rilascio controllato del pramipexolo e del ropinirolo apre nuove ulteriori prospettive all'uso di questi farmaci nella fase iniziale di malattia.





BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation. From theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13 Suppl S24-28
- Chase TN, Baronti F, Fabbrini G et al. Rationale for continuous dopaminomimetic therapy of Parkinson disease. *Neurology* 1989;11Suppl 2:7-10.
- Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007;22:2409-2411
- Nyholm D. Pharmacokinetic Optimisation in the treatment of Parkinson's Disease. *An Update Clin Pharmacokinet* 2006; 45 (2): 109-136.
- Oertel et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord* 2006;21(3):343-53.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1931-8.
- Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009 May; 66(5):563-70.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1484-91.
- Rinne UK, Bracco F, Chouza C et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 study group. *Drugs* 1998;55 Suppl 1:22-30

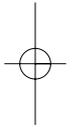
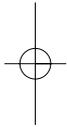
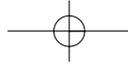


Tabella 1. Principali trials sulla modificazione della malattia di Parkinson

Agente	Meccanismo	Effetto Sintomatico	Misure di Outcome	Risultato
Tocoferolo	Antiossidante	—	Intervallo pre-Levodopa	Negativo
TCH 346	Antiapoptotico	—	Intervallo pre-Levodopa	Negativo
Riluzolo	Antagonista NMDA	—	Intervallo pre-Levodopa	Negativo
GDNF	Antiapoptotico	—	Modificazione UPDRS	Negativo
CEP 1347	Antiapoptotico	—	Intervallo pre-Levodopa	Negativo
Immunofilina	Antiapoptotico	—	Modificazione UPDRS	Negativo
Selegelina	Antiossidante Antiapoptotico	++	UPDRS + Intervallo pre-Levodopa	Possibile
Lazabemide	Antiossidante Antiapoptotico	+	Intervallo pre-Levodopa	Possibile
Rasagilina	Antiossidante Antiapoptotico	++	UPDRS Delayed start	Possibile
Safinamide	DA-agonista Antiglutamato	+	Modificazione UPDRS	In corso
Coenzima Q10	Antiossidante	(-) ?	Modificazione UPDRS	Incerto In corso
Pramipexolo Ropinirolo	DA-agonista Antiapoptotico	+++	UPDRS + Imaging	Incerto In corso
Levodopa	Trofico	++++	UPDRS + Imaging	Incerto



ABSTRACT

COME DOBBIAMO SOMMINISTRARE LA LEVODOPA?

Mario Zappia

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Catania

La levodopa (LD) rappresenta il trattamento più utilizzato ed efficace nel trattamento dei sintomi motori della Malattia di Parkinson. Sin dalla sua introduzione, la levodopa ha significativamente ridotto il tasso di mortalità e migliorato la disabilità motoria e la qualità di vita dei parkinsoniani. Tuttavia, l'uso a lungo termine della levodopa è complicato dalla comparsa di discinesie LD-correlate e di fluttuazioni della risposta motoria, nonché di complicanze non motorie, come le alterazioni comportamentali e i disturbi psicotici. Per evitare tali complicanze, negli anni passati, la comunità scientifica ha posto il problema di "quando" iniziare il trattamento con la levodopa (utilizzo "precoce" o "tardivo"?) e sono state proposte diverse strategie di "risparmio" della levodopa, basati sull'uso alternativo o combinato dei dopaminoagonisti.

Più recentemente, il riconoscimento di peculiari proprietà farmacodinamiche della levodopa ha permesso un approccio più razionale nell'uso di questo farmaco nella Malattia di Parkinson. Attualmente, oltre al classico approccio terapeutico che prevede multiple somministrazioni quotidiane del farmaco (modalità intermittente), altre strategie terapeutiche si basano sul concetto di "stimolazione dopaminergica continua" che, ottimizzando la biodisponibilità della levodopa, utilizzano intervalli inter-dose molto brevi unitamente all'impiego di farmaci inibitori delle COMT e, infine, strategie terapeutiche che sfruttano la risposta di lunga durata (modalità "pulse").

L'ottimizzazione della terapia con levodopa dovrebbe partire dalla conoscenza della risposta clinica alla levodopa. Quest'ultima si articola in almeno due tipologie di risposte: una risposta di breve durata ("Short Duration Response", SDR) ed una di lunga durata ("Long Duration Response", LDR). La SDR si riferisce al beneficio transitorio sui sintomi parkinsoniani che segue la singola somministrazione di levodopa. La LDR è, invece, una risposta che si ottiene dopo ripetute somministrazioni di levodopa e che si sostanzia in un "sottofondo" stabile di efficacia indipendente, quindi, dalla singola somministrazione di levodopa. Il miglioramento clinico indotto dalla SDR è grossolanamente correlato ai livelli plasmatici di levodopa. Tuttavia, i principali parametri farmacocinetici periferici della levodopa non subiscono variazioni significative con l'aggravarsi della malattia di Parkinson, per cui si ritiene che le modifiche cui va incontro la SDR nel corso degli anni siano di natura essenzialmente farmacodinamica (1). Tali modifiche riguardano l'ampiezza e la durata della



risposta, parametri che sono stati messi in relazione alla genesi del “wearing-off” (2). Per quanto riguarda l’ampiezza, è noto che essa aumenta nel corso degli anni e che la risposta è più ampia nei pazienti con malattia più grave rispetto ai pazienti con malattia di lieve entità. Ciò che determina l’aumento d’ampiezza della SDR, in funzione della progressione della malattia, è il progressivo incremento della disabilità motoria basale di partenza (off). Il disagio clinico provocato dal “wearing-off” può essere messo in relazione con l’incremento d’ampiezza della SDR, poiché tanto più è accentuata l’escursione tra l’on e l’off tanto più è avvertita negativamente la condizione di malessere derivante dall’effetto di fine dose (3).

Per quanto riguarda la durata della SDR, un suo accorciamento nel corso degli anni è stato abitualmente considerato come l’elemento critico per lo sviluppo del “wearing-off”, mettendolo in relazione alla progressiva diminuzione della capacità di immagazzinamento e di rilascio della dopamina, convertita dalla levodopa esogena, da parte dei residui neuroni nigrostriatali. Alternativamente a tale ipotesi presinaptica, la riduzione di durata della SDR potrebbe essere dovuta ad alterazioni postsinaptiche, poiché è stato riportato che anche con un farmaco agonista dopaminergico diretto, quale l’apomorfina, si osserva un progressivo accorciamento della durata d’azione in funzione della gravità della malattia (4).

La comparsa della LDR è dovuta alla somministrazione ripetitiva di levodopa. E’ una componente essenziale del beneficio terapeutico indotto dalla levodopa ed è stato stimato che il benessere clinico indotto dalla LDR rappresenta il 30-50% dell’efficacia terapeutica della levodopa anche nelle fasi avanzate di malattia. La presenza della LDR assicura una risposta motoria stabile e costante, oscurando i cambiamenti della disabilità motoria associati alla SDR e prodotti dalla singola somministrazione del farmaco (5).

Nelle fasi iniziali di malattia, il miglioramento clinico indotto dalla LDR è maggiore di quello prodotto dalla SDR e, in queste fasi, il trattamento del parkinsonismo potrebbe basarsi su strategie terapeutiche volte a indurre selettivamente la LDR (6). A tal proposito, l’induzione di una LDR ottimale dipende dalle modalità di trattamento con levodopa (dose, intervallo inter-dose, durata di trattamento). Tali parametri sono peculiari di ogni singolo paziente e vanno accuratamente ricercati individualmente per assicurare un beneficio clinico soddisfacente (7,8).

Si ritiene che la LDR, più che la SDR, sia espressione di un rilascio fisiologico di dopamina convertita dalla levodopa esogena. Infatti, la LDR dipende presumibilmente da meccanismi di natura presinaptica, che coinvolgono il lento rilascio di dopamina da parte del compartimento nigrostriatale. La capacità di immagazzinare e di rilasciare la dopamina, convertita dalla levodopa esogena, dipenderebbe dalla grandezza del compartimento nigrostriatale e dalla velocità di fornitura della levodopa: una volta che la capacità di immagazzinamento della dopamina viene saturata, la LDR presenta una risposta stabile e massimale e ulteriori incrementi del dosaggio di levodopa non modificano né l’ampiezza né la durata della risposta.

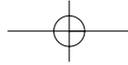
Alternativamente al modello presinaptico, è stato ipotizzato che la LDR possa essere dovuta a meccanismi postsinaptici, poiché un effetto di lunga durata, assimilabile alla LDR da levodopa, è stato anche osservato con agonisti dopaminergici come il ropinirolo e l'apomorfina.

Nelle fasi avanzate di malattia la LDR può essere ancora presente e il mantenimento nel tempo della risposta impedisce il manifestarsi di una risposta motoria fluttuante. A tal proposito, occorre rimarcare l'importanza che riveste il mantenimento di una LDR ottimale per prevenire il "wearing-off", poiché la presenza di una LDR sostenuta non consente la comparsa della fluttuazione motoria associata alla SDR. Tuttavia, quando nel corso degli anni la LDR viene perduta (LDR wearing-off) e la SDR emerge, l'adeguamento posologico della levodopa permette che la LDR si instauri di nuovo e ricompaa una risposta stabile e non fluttuante; soltanto nelle fasi più avanzate di malattia non sarà più possibile instaurare una LDR efficace e, in questi casi, la disabilità motoria dei pazienti sarà interamente dipendente dalle caratteristiche della SDR (SDR wearing-off) e dall'assunzione delle singole dosi di levodopa (9).

In conclusione, l'ottimizzazione della terapia con levodopa non dovrebbe rispondere solo al criterio del "quando" cominciare la terapia, ad esempio se precocemente o solo dopo aver somministrato i dopaminoagonisti o in associazione a questi, ma anche considerando il "come" debba essere somministrata. Il "come" maneggiare la levodopa deve partire dalle considerazioni di ordine farmacodinamico su esposte, al fine di indurre, almeno nelle prime fasi di malattia, una sostenuta e stabile risposta clinica alla levodopa. L'induzione ed il mantenimento della LDR dipende fortemente da come viene somministrata, in relazione essenzialmente all'intervallo tra una somministrazione e l'altra, alla quantità della singola somministrazione e alla durata di trattamento. Non è escluso, inoltre, che il modo con cui si somministra la levodopa (ad esempio modalità "pulse" versus "intermittente") possa influenzare la rapidità di comparsa di fluttuazioni della risposta motoria. Tale considerazione è da verificare con studi prospettici e se fosse plausibile potrebbe di certo influenzare radicalmente il nostro modo di considerare il "management" della levodopa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Peripheral pharmacokinetics of levodopa in untreated, stable and fluctuating parkinsonian patients. *Neurology* 1987;37:940-944.
- 2) Nutt JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. *Mov Disord* 2008;23(Suppl.3):S580-S584.
- 3) Nutt JG, Woodward WR, Carter JH, Gancher ST. Effect of long-term therapy on the pharmacodynamics of levodopa: relation to on-off phenomenon. *Arch Neurol* 1992;49:1123-1130.
- 4) Bravi D, Mouradian MM, Roberts JW, Davis TL, Sohn YH, Chase TN. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: contribution of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurol* 1994;36:27-31.
- 5) Zappia M, Colao R, Montesanti R, et al. Long-duration to levodopa influences the pharmacodynamics of short-duration response in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997;42:245-248.
- 6) Quattrone A, Zappia M. Oral pulse levodopa therapy in mild Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:1161-1166.
- 7) Quattrone A, Zappia M, Aguglia U, et al. The subacute levodopa test for evaluating long-duration response in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:389-395.
- 8) Zappia M, Oliveri RL, Bosco D, et al. The long-duration response to L-dopa in the treatment of early PD. *Neurology* 2000;54:1910-1915.
- 9) Zappia M, Oliveri RL, Montesanti R, et al. Loss of long-duration response to levodopa over time in PD. Implications for wearing-off. *Neurology* 1999;52:763-767.



DEEP BRAIN STIMULATION: 20 YEARS AFTER

Pierre Pollak

Grenoble University Hospital, France

Life is electricity. Living cells have a potential difference across their membranes, which can be changed by applying an electrical current. Therefore the functional activity of neurons and their connections inside circuits are subject to alterations by electrical stimulation. Deep Brain Stimulation (DBS) has been developed after the advancement in stereotactic neurosurgery. The first indication of DBS was applied to intractable pain almost half a century ago. In 1987, the discovery of DBS in movement disorders by the Grenoble team led by A.L. Benabid marked the start of this wide scale procedure. The initial idea was to decrease bilateral thalamotomy-induced morbidity in the treatment of tremors, thanks to the functional nature of DBS, which enables adjustment and reversibility of electrical parameters. Spatial adjustability was also possible with the development of quadripolar electrodes. The discovery at the origin of the antitremor effect of DBS was its dependence on the frequency of stimulation: no effect at 50 Hz, possible worsening at lower frequencies, improvement at higher frequencies with a plateau reached over 130 Hz. Changes in voltage influence the spatial spreading of current around the stimulation contact, whereas pulse width has minimal effect. From this discovery was born the concept of electrical neuromodulation of brain tissue. The high frequency effect, which mimics that of lesioning has been discovered for brain nuclei other than the thalamus, namely the globus pallidus (GP) and subthalamic nucleus (STN). These latter targets have been stimulated following the advancement in basal ganglia pathophysiology in the 90s, when it has been shown that the parkinsonian akinesia is associated with subthalamo-pallidal hyperactivity in animal models of Parkinson disease. Afterwards, the extension of the indications and stimulated targets stemmed from clinical observations of secondary effects of DBS in Parkinson disease, such as the antidyskinetic effect in the GPi or the beneficial effect of obsessive compulsive disorder in the STN. This sounded the start of DBS in various types of dyskinesias, mainly dystonia and psychosurgery.

So far, DBS is a therapy world-wide validated and regularly applied as the surgical procedure of choice for various types of tremors (parkinsonian, essential and symptomatic of a brain lesion) in the Vim thalamus or the subthalamic region, for the motor complications of levodopa-responsive Parkinson diseases in the STN or GPi and for primary dystonia in the GPi. The type of surgery by far the most frequently used is bilateral STN stimulation in Parkinson disease with about 50 000 operated patients. As any powerful therapy, the indications and patient management should



show a sense of tact and moderation. Twenty two years after daily use of DBS, I should confess the failure of the simplification procedures. DBS remains a sophisticated treatment that requires a multidisciplinary approach encompassing several expert partners. The neurosurgeon, possibly assisted by a neurophysiologist for cell recording, should be able to implant an electrode with a millimeter precision, and minimal risks. The neuroradiologist has to provide high definition images of the target without artefacts. The neuropsychologist, and/or the psychiatrist evaluate the mental and cognitive patient state, an invaluable help for surgery indication and postoperative follow-up. Above all, the neurologist should acquire a DBS competence to assist his colleagues in counselling surgery for a given patient, manage the patient before surgery to minimize surgery-induced complications (drugs, general health measures), assist the neurosurgeon in the research of the most suitable target (assessment of microstimulation-induced beneficial and adverse effects predictive of outcome), postoperatively set electrical parameters (recipies, coping with troubleshooting, combining DBS with drugs) and manage neurostimulation of educated patients in the long-term, when their symptoms may be a matter for stimulation defect. The success of DBS depends on the involvement of all competent partners who manage the patients, including general practitioners and nurses. DBS should be implemented in expert centers able to provide state of the art management of any candidate patient.

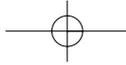
DBS enabled to confirm the network mode of function of the central nervous system, since the neuromodulation of a strategic area inside a loop alters the functioning of all the connected circuits to which this area is linked. How surprising was it for us to observe that stimulation of non motor NST parts in patients operated on for akinesia triggered laughing or crying. Thanks to the advancement of basic and clinical research, motor, cognitive, emotional and behavioral symptoms associated with neuropsychiatric disorders are now better understood. New therapeutical indication of DBS of various targets are about to occur. As an example, studies in progress deal with DBS of the STN and CM-Pf thalamic nucleus in dystonia of various origins, pendunclopontine nucleus area in gait disturbances, associative and limbic parts of the STN or nucleus accumbens in obsessive compulsive disorder, limbic part of the GPi in Tourette syndrome, hypothalamus in eating disorders and cluster headache, subgenual cingular cortex area and limbic striatum in depression and even fornix or basal nucleus of Meynert in amnestic Alzheimer disease...

Understanding the mechanism of DBS is of outmost importance and studies are ongoing in this field. The discovery of new modes of stimulation could improve its efficiency. Progress from nanotechnologies will provide improved electrodes and more effective and comfortable ministimulators. The present electrical stimulation is rudimentary, mainly aimed at arresting abnormal neuronal discharges, and far

from the normal functioning of the human nervous system that should ideally be mimicked. In the long-term, the development of brain-computer interfaces will afford to decipher the discharge mode of a neuronal population and its behavioural correlates. Thus, new stimulation procedures delivering a sophisticated electrical message by one or several mini-electrodes could be applied in the dysfunctioning nervous system or the effector targets. Furthermore, implanted electrodes have also the interest of studying brain functioning either by microelectrode recording during surgery or local field potentials recording through chronic macroelectrodes during or after surgery.

BIBLIOGRAPHY

- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel, Perret JE, De Rougemont J. Long-term suppression of tremor by stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;1:403-406.
- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105 –1111.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Dowsey Limousin P, Benazzouz A, Le Bas JF, Benabid AL, Pollak P. Five years follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-1934.
- Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tezenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destee A, Pollak P; French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med*. 2005;352:459-67.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinski MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:896-908.



Pollak P, Krack P. Deep-brain stimulation for movement disorders, In: Parkinson Disease and Movement Disorders, 5, Jankovic J, Tolosa E, Eds. Lippincott Williams & Wilkins 2006, pp 653-91.

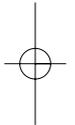
Hariz MI, Rehnroona S, Quinn NP, Speelman JD, Wensing C; Multicentre Advanced Parkinson's Disease Deep Brain Stimulation Group. Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Mov Disord.* 2008;23(3):416-21.

Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2009;8(1):67-81.

Special issues on Deep Brain Stimulation

Mov Disord. 2002;17 Suppl 3

Mov Disord. 2006;21 Suppl 14



LA STIMOLAZIONE DOPAMINERGICA CONTINUA

Fabrizio Stocchi

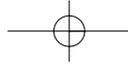
IRCCS San Raffaele Roma

In circa il 50% dei pazienti con Malattia di Parkinson (MP) trattati con levodopa da più di 5 anni e nel 100% di quelli trattati con levodopa da più di 10 anni, si presentano complicanze motorie (fluttuazione e discinesie). La patogenesi di queste alterazioni di risposta che sono alla base delle complicanze motorie è nota solo in parte; ad essa contribuiscono sia la progressiva riduzione dei recettori della dopamina, causata dalla malattia, sia la prolungata stimolazione pulsatile dei recettori dopaminergici, provocata dalla ripetuta somministrazione di farmaci a breve emivita come le attuali preparazioni di levodopa/IDDC.

Nel soggetto sano infatti, i neuroni dopaminergici della *pars compacta* della sostanza nera rilasciano dopamina in modo tonico e con una frequenza costante, la dopamina a livello striatale viene mantenuta a una concentrazione pressoché stabile e si ha una stimolazione continua dei recettori dopaminergici striatali. La progressiva perdita di neuroni dopaminergici nigrostriatali che si verifica nella MP causa concentrazioni di dopamina striatale sempre più condizionata dalla concentrazione periferica di levodopa e compromette la capacità dei terminali dopaminergici di compensare le fluttuazioni di concentrazione plasmatica della levodopa stessa. Di conseguenza, la variabilità delle concentrazioni plasmatiche di levodopa che si verifica con farmaci a breve emivita si traduce in una variabilità della concentrazione di dopamina a livello striatale e quindi in una stimolazione pulsatile dei recettori dopaminergici striatali. Sulla base di studi sull'animale, si ritiene 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 sensibilizzazione. E' dunque cruciale capire l'importanza del modo di somministrare i farmaci antiparkinsoniani per lo sviluppo delle complicazioni motorie.

L'effetto dell'emivita di un farmaco nell'indurre discinesia può essere osservato nelle scimmie lesionate con MTPT (metil-fenil-tetraidropiridina): un farmaco dopaminergico a breve emivita quale la levodopa provoca rapidamente discinesia severa, mentre farmaci dopaminergici a più lunga durata d'azione (ropinirolo, bromocriptina, cabergolina) forniscono simili benefici motori con, nel contempo, sviluppo di scarsa o nulla discinesia.

Inoltre, un dopamino-agonista a breve emivita quale apomorfina induce rapidamente discinesia quando somministrato in modo intermittente, ma non quando somministrato in infusione continua. Questi esperimenti indicano che lo stesso farmaco dopaminergico può indurre o meno discinesia a seconda della modalità pulsatile o continua con cui è somministrato.

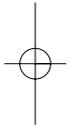


Queste osservazioni derivanti dai modelli animali sono state estese alla clinica: in pazienti con MP in fase iniziale molti studi hanno dimostrato che nel gruppo trattato con dopamino-agonisti long-acting vi è stato un basso rischio di complicanze motorie rispetto al gruppo trattato con levodopa standard.

In uno studio a lungo termine (4 anni) condotto su 40 pazienti con MP con fluttuazioni motorie e discinesie (fase avanzata), è stata osservata una significativa riduzione delle fluttuazioni e delle discinesie nei pazienti trattati con infusione continua di lisuride rispetto ai pazienti trattati con levodopa per via orale (pulsatile).

Il rilascio continuo di levodopa attraverso l'infusione intrainnestinale ha dimostrato, in più studi, di ridurre le discinesie pre-esistenti in pazienti con MP avanzata, confermando il valore del rilascio continuo del farmaco².

Le attuali conoscenze della fisiologia dei gangli della base suggeriscono quindi che l'utilizzo di dopamino-agonisti a lunga durata d'azione o di levodopa con un'azione prolungata o un rilascio continuo possa, grazie alla stimolazione dopaminergica continua, evitare le complicanze motorie.

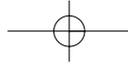


LE TERAPIE INFUSIONALI

S. Tamburin, M. Cappellari, S. Gasparini and E. Fincati

Clinica Neurologica, Policlinico GB Rossi, Verona

L'infusione continua di apomorfina (APO) o Duodopa (DUO) rappresenta un'ottima opzione terapeutica per il trattamento della malattia di Parkinson complicata (MPc), poiché attua una stimolazione dopaminergica continua (SDC), che è potenzialmente in grado di rendere reversibili i processi di tolleranza, responsabile delle fluttuazioni e di sensibilizzazione, in causa nell'induzione delle discinesie. Allo scopo di valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'apomorfina e della duodopa in infusione continua e di individuare il profilo clinico più favorevole all'utilizzo delle diverse metodiche, sono stati valutati retrospettivamente 25 soggetti con MPc, tutti inizialmente trattati con apomorfina in pompa (APO), in media per 17 mesi. 9/25 soggetti hanno mantenuto la terapia con APO per 28 mesi in media, 11/25 sono passati a DUO dopo 12 mesi, e 5/25 sono tornati alla terapia orale (OS) dopo 3 mesi. Sono state confrontate le caratteristiche clinico-demografiche dei tre gruppi (APO; DUO e OS) mediante analisi della varianza ANOVA per le variabili quantitative e test del chi-quadro per le variabili non-parametriche. I soggetti passati a DUO avevano alla baseline un punteggio dell'UPDRS III sia in on (23.3 vs 11, $p < 0.001$) che in off (46.2 vs 35.5, $p = 0.002$) maggiore del gruppo che restava in APO e presentavano più frequentemente effetti avversi correlati all'APO (63% vs 22%, $p = 0.015$). I soggetti che restavano in APO avevano un punteggio dell'UPDRS III in on e in off significativamente più basso in confronto a quelli che passavano a DUO, presentavano una durata minore delle discinesie (2.1 ore vs 4.4, $p = 0.05$), che erano meno severe (punteggio alla scala di Goetz 4,3 vs 6,3, $p = 0.10$). Solo 1/11 soggetti in DUO utilizzava l-dopa di notte, contro i 5/9 in APO ($p = 0.05$). I soggetti che tornavano in OS erano più anziani, presentavano tutti effetti avversi all'APO ed avevano rifiutato la terapia con DUO. In conclusione, APO and DUO hanno mostrato la stessa efficacia sulle fluttuazioni. L'APO si è dimostrata efficace e ben tollerata per almeno 2.5 aa. I soggetti in APO presentano meno discinesie rispetto a quelli in DUO. L'APO è poco tollerata da chi ha una forma più grave di malattia; gli effetti avversi cognitivo/comportamentali sono la principale causa di drop-out. La DUO, nei soggetti con malattia più grave, si è dimostrata meglio tollerata e più efficace dell'APO.

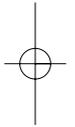
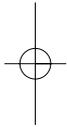


Nyholm D, Lewander T, Johansson A, Lewitt PA, Lundqvist C, Aquilonius SM.
Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term
exposure.

Clin Neuropharmacol. 2008 Mar-Apr;31(2):63-73

Nutt JG. Continuous dopaminergic stimulation: Is it the answer to the motor com-
plications of Levodopa? Mov Disord. 2007 Jan;22(1):1-9

Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: an evidence-
based review of its use in Parkinson's disease. Drugs Aging. 2004;21(11):687-
709



FARMACOTERAPIA NEI PAZIENTI IMPIANTATI CON DBS

Leonardo Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino
via Cherasco 15, 10126 Torino

Introduzione

La stimolazione cerebrale profonda (SCP) del nucleo subtalamico (NST) è un'opzione terapeutica efficace per i pazienti affetti da malattia di Parkinson (MP) in fase avanzata. La SCP del NST migliora i sintomi motori della fase off responsivi al trattamento dopaminergico [1, 2].

Dopo l'intervento si verifica una significativa riduzione della LEDD, tra il 50 e il 60% [3] sebbene i dati presenti in letteratura mostrino una grande variabilità (dal 20% al 100%) [4, 5]. Inoltre, esistono pochi studi di follow-up a lungo termine su gruppi omogenei di pazienti, che abbiano esaminato le modificazioni della terapia farmacologica dopo SCP del NST [6].

Recentemente il nostro gruppo ha esaminato questo aspetto del follow-up [7], descrivendo le modificazioni dei singoli farmaci antiparkinsoniani in un gruppo di 67 pazienti consecutivi affetti da MP in fase avanzata, sottoposti a intervento di SCP del NST con un follow-up fino a 3 anni.

Risultati

La LEDD ha mostrato una riduzione del 59.1% a 1 anno e del 58.8% a 3 anni dall'intervento. La riduzione più significativa riguardava la dose di levodopa (63.6% a 1 anno; 56.1% a 3 anni). Dodici pazienti (17.9%) a 1 anno e 9 pazienti (13.4%) a 3 anni non assumevano levodopa. Cinque pazienti (7.4%) a 1 anno e 6 pazienti (8.9%) a 3 anni non assumevano farmaci dopaminergici.

Inoltre, il numero dei pazienti trattati con associazione levodopa-dopaminoagonisti si riduceva da 57 pazienti (85.0%) nel pre-operatorio, a 41 pazienti (61.2%) a 1 anno e a 37 pazienti (55.2%) a 3 anni dopo l'intervento. Il numero di pazienti in monoterapia con dopamino-agonisti o levodopa aumentava da 10 pazienti (14.9%) prima dell'intervento chirurgico, a 21 pazienti (31.2%) a 1 anno ed a 23 pazienti (34.2%) a 3 anni di follow-up.

Il numero di pazienti che assumevano esclusivamente levodopa aumentava da 10 pazienti (14.9%) nel pre-operatorio a 14 (20.8%) a 1 anno e a 20 (29.8%) a 3 anni. I pazienti che assumevano esclusivamente dopamino-agonisti passavano da 0 prima dell'intervento a 7 (10.4%) dopo 1 anno ed a 3 (4.4%) dopo 3 anni.

L'associazione di due dopamino-agonisti (apomorfina e pergolide in 2 pazienti, apomorfina e pramipexolo in 1 paziente, pramipexolo e cabergolina in 2 pazienti) non veniva più utilizzata dopo l'intervento chirurgico.

La pergolide era utilizzata in 13 pazienti (19.4%) nel pre-operatorio e 4 pazienti (6.0%) a 1 e 3 anni dopo l'intervento. La stessa riduzione è stata osservata per il ropinirolo: 18 pazienti (26.9%) assumevano il farmaco prima dell'intervento, 10 pazienti (14.9%) dopo 1 anno e 6 pazienti (9.0%) dopo 3 anni. La cabergolina veniva somministrata in 4 pazienti (6.0%) prima dell'intervento, in 3 pazienti (4.5%) a 1 anno e in 2 pazienti (3.0%) a 3 anni. Il pramipexolo era somministrato più frequentemente dopo l'intervento chirurgico: 15 pazienti (22.4%) assumevano il farmaco nel pre-operatorio, 30 pazienti (44.8%) lo assumevano a 1 anno e 28 pazienti (41.8%) a 3 anni.

L'inibizione enzimatica (inibitori MAO-B e COMT) non veniva utilizzata a partire dal primo mese dopo l'intervento chirurgico. Anche l'utilizzo di amantadina diminuiva nel post-operatorio (32.8% dei pazienti prima dell'intervento, 6.0% e 11.9% rispettivamente dopo 1 anno e 3 anni dall'intervento).

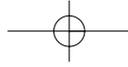
I farmaci anticolinergici erano poco utilizzati prima dell'intervento (9.0% dei pazienti); 3 pazienti interrompevano il trattamento 1 anno dopo l'intervento; 2 nuovi pazienti iniziavano la terapia anticolinergica durante il primo anno di follow-up e solo 1 continuava il trattamento dopo 3 anni di follow-up.

Conclusioni

I nostri risultati confermano la riduzione significativa della terapia antiparkinsoniana dopo SCP del NST, a differenza di quanto avviene dopo SCP del Globo Pallido interno; in tali pazienti, infatti, la terapia dopaminergica rimane pressoché invariata dopo l'intervento.

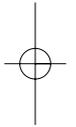
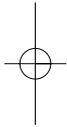
Nel nostro gruppo di pazienti parkinsoniani in fase avanzata-complicata la terapia veniva oltre che ridotta, anche notevolmente semplificata durante il follow-up. I pazienti venivano prevalentemente trattati con una monoterapia (levodopa o agonista dopaminergico) a differenza di quanto avviene nei pazienti in fase avanzata non operati. Una percentuale minore di pazienti era in trattamento con associazione dopaminoagonista-levodopa. L'elevato numero di pazienti in monoterapia è sicuramente una misura indiretta dell'efficacia della SCP del NST.

Un altro aspetto della nostra casistica riguarda l'elevata percentuale di pazienti in trattamento con pramipexolo; tale percentuale aumenta dopo l'intervento chirurgico nonostante la riduzione globale del numero di pazienti trattati con farmaci dopamino-agonisti. L'analisi retrospettiva porta a suggerire che l'utilizzo di tale farmaco sia dovuto all'azione sia sui sintomi parkinsoniani, sia sui sintomi depressivi [8, 9] poiché la depressione post-operatoria è una complicanza discretamente frequente del-



l'intervento di SCP del NST [10]. Un'altra ipotesi potrebbe riguardare l'azione del pramipexolo sul tremore [11] poichè durante i primi mesi di follow-up, quando il voltaggio di stimolazione del NST non è ancora ottimale, il controllo del tremore da parte della SCP del NST può essere parziale.

In conclusione, dopo SCP del NST le modificazioni della terapia antiparkinsoniana avvengono durante il primo anno dopo l'intervento chirurgico e il trattamento farmacologico rimane pressochè invariato dopo 3 anni di follow-up.



BIBLIOGRAFIA

- [1] P. Krack, A. Batir, N. Van Blercom, S. Chabardes, V. Fraix and C. Ardouin *et al.*, Five years follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease, *N Engl J Med* **349** (2003), pp. 1925–1934.
- [2] G. Deuschl, C. Schade-Brittinger, P. Krack, J. Volkmann, H. Schafer and K. Botzel *et al.*, A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease, *N Engl J Med* **355** (2006), pp. 896–908.
- [3] G. Kleiner-Fisman, J. Herzog, D.N. Fisman, F. Tamma, K.E. Lyons and R. Pahwa *et al.*, Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes, *Mov Disord* **21** (Suppl. 14) (2006), pp. S290–S304.
- [4] K. Ostergaard, N. Sunde and E. Dupont, Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations, *Mov Disord* **17** (2002), pp. 693–700.
- [5] F. Valldeoriola, M. Pilleri, E. Tolosa, J.L. Molinuevo, J. Rumia and E. Ferrer, Bilateral subthalamic stimulation monotherapy in advanced Parkinson's disease: long term follow-up of patients, *Mov Disord* **17** (2002), pp. 125–132.
- [6] S. Thobois, S. Corvaisier, P. Mertens, C. Di Guardo, H. Mollion and M. Guenet *et al.*, The timing of antiparkinsonian treatment reduction after subthalamic nucleus stimulation, *Eur Neurol* **49** (2003), pp. 59–63.
- [7] M. Zibetti, M. Pesare, A. Cinquepalmi, M. Rosso, B. Bergamasco, A. Ducati, M. Lanotte, L. Lopiano, Antiparkinsonian therapy modifications in PD patients after STN DBS: A retrospective observational analysis, *Parkinsonism Related Disord* (2008)
- [8] M.R. Lemke, H.M. Brecht, J. Koester and H. Reichmann, Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease, *J Neurol Sci* **248** (2006), pp. 266–270.
- [9] P. Barone, L. Scarzella, R. Marconi, A. Antonini, L. Morgante and F. Bracco *et al.*, Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study, *J Neurol* **253** (2006), pp. 601–607.
- [10] Y. Temel, A. Kessels, S. Tan, A. Topdag, P. Boon and V. Visser-Vandewalle, Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson's disease: a systematic review, *Parkinsonian Relat Disord* **12** (2006), pp. 265–272.
- [11] O. Pogarell, T. Gasser, J.J. van Hilten, S. Spieker, S. Pollentier and D. Meier *et al.*, Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **72** (2002), pp. 713–720.

NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE PER LA MALATTIA DI PARKINSON

Ubaldo Bonuccelli, Daniela Frosini

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

La malattia di Parkinson è un disturbo del sistema dopaminergico nigro-striatale le cui manifestazioni motorie sono costituite tipicamente da tremore, bradicinesia e rigidità; tuttavia la degenerazione si estende anche a strutture a trasmissione non dopaminergica coinvolte nello sviluppo sia dei sintomi non motori della malattia che nelle complicanze a lungo termine della terapia dopaminergica. Neurotrasmettitori come acetilcolina, noradrenalina, serotonina sono infatti verosimilmente responsabili di sintomi non motori quali i disturbi dell'umore, della sfera autonoma e cognitivo-comportamento. Questi sintomi sono spesso resistenti alla terapia dopaminergica e condizionano in gran parte la qualità di vita del paziente specie nelle fasi avanzate di malattia. Altri neurotrasmettitori come il glutammato, l'adenosina e la serotonina sono invece implicati nello sviluppo di complicanze motorie delle fasi avanzate come le discinesie. Queste condizioni costituiscono spesso l'obiettivo delle più recenti terapie sintomatiche. Parallelamente sempre maggiore attenzione viene rivolta alle terapie in grado di modificare il decorso di malattia (1,2; Tab1).

Farmaci con azione dopaminergica:

Il limite principale della terapia dopaminergica con levodopa è rappresentato dallo sviluppo delle fluttuazioni motorie e delle discinesie. Il tentativo di migliorare queste complicanze della terapia ha condotto a privilegiare il ricorso alla stimolazione dopaminergica continua ed in particolare ai dopaminoagonisti. In merito alla prima esigenza sono in corso di valutazione formulazioni "extended-release" così come formulazioni trans-dermiche di levodopa.

Il Pardoprunox, un nuovo agonista parziale dopaminergico D2-D3, d'altra parte si è già dimostrato ben tollerato in gruppo di pazienti in terapia con levodopa, suggerendo sebbene in modo preliminare anche una riduzione del periodo di off (3). In considerazione di questo dato, ma anche delle caratteristiche di agonista parziale per i recettori $5HT_{1a}$, è in corso uno studio volto ad indagare l'efficacia di questo farmaco sulle discinesie da levodopa nei pazienti in fase avanzata di malattia.

La Safinamide, originariamente impiegata come antiepilettico, si sta dimostrando efficace anche come possibile trattamento per la malattia di Parkinson. Si ipotizza infatti che tale farmaco abbia vari meccanismi di azione incluso quello di inibitore delle monoaminossidasi (MAO-B) e del rilascio di glutammato. Recenti reports

hanno dimostrato che Safinamide in add-on a dopamino-agonisti è in grado di determinare un miglioramento significativo del quadro motorio (4). L'efficacia di tale farmaco dipende apparentemente dalla dose utilizzata, sembra infatti che al dosaggio più efficace (1mg/kg, 40-90 mg/die) la Safinamide determini un doppia inibizione sia delle MAO-B che del rilascio di glutammato, mentre a dosaggi più bassi (0.5mg/kg) il farmaco si è mostrato poco efficace. Successivi studi hanno dimostrato efficacia e tollerabilità di dosi anche più alte di Safinamide nelle fasi iniziali di malattia, e dati preliminari suggeriscono effetti positivi sulle fluttuazioni motorie.

Farmaci con azione non dopaminergica:

La miglior comprensione dei sistemi non dopaminergici coinvolti nel funzionamento dei nuclei della base ed alterati in corso di malattia di Parkinson ha condotto a considerare neurotrasmettitori non dopaminergici come nuovi target terapeutici, soprattutto in relazione al problema delle fluttuazioni motorie e delle discinesie.

Ad esempio l'incremento del rilascio nel segmento esterno del globus pallido di acido gamma-ammino-butyrico attraverso l'attivazione dei recettori adenosinici A_{2a} è stato posto in relazione con l'iperattività della via indiretta suggerendo di utilizzare farmaci anti-adenosinici per il controllo delle fasi di off. L'Istradefillina (antagonista dei recettori A_{2a}) si è mostrato efficace nel ridurre periodi di off nei pazienti con fluttuazioni motorie, sia in monoterapia (5) che in associazione con levodopa.

I recettori noradrenergici sono localizzati nello striato nel nucleo subtalamico e nella sostanza nera e possono modulare l'attività sia gabaergica che dopaminergica. In particolare i recettori alfa_{2c} adrenergici posti sui neuroni striatali gabaergici sono ipotizzati contribuire all'iperattività della via diretta associata con lo sviluppo di discinesie. Un trial di fase IIB con Fipamezolo (alfa_{2a} antagonista) è in corso al fine di valutare l'impiego di tale farmaco per il controllo delle discinesie.

L'eccessiva attività glutammatergica è un ulteriore meccanismo fisiopatologico che sottende allo sviluppo dei sintomi della malattia di Parkinson; lo stesso sviluppo delle discinesie di picco può essere in parte attribuito alla abnorme attività glutammatergica nello striato attraverso recettori ionotropici (NMDA, AMPA) e metabotropici (mGluR). La Zonisamide, farmaco antiglutammatergico utilizzato nel trattamento dell'epilessia, ha mostrato in piccoli studi un'efficacia nelle fasi avanzate di malattia in particolare sulle fluttuazioni motorie. Infatti un recente studio di fase III ha mostrato sia una riduzione dei periodi di off che un miglioramento dell'UPDRS III in fase ON in pazienti in trattamento con basse dosi di levodopa e Zonisamide (6).

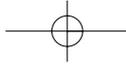
L'efficacia dei farmaci antiglutammatergici nel trattamento delle discinesie è invece ancora controversa. Lo studio di fase III con Parampanel (antagonista dei recettori

AMPA) non ha dimostrato efficacia sull'entità e durata delle discinesie, studi su modelli animali di malattia suggeriscono l'opportunità di ricorrere a farmaci anti mGluR per il trattamento delle discinesie (7) mentre è in atto un trial di fase II per verificare l'efficacia antidiscinetica dell'associazione di inibitori AMPA e NMDA. Il processo neuropatologico che sottende la malattia di Parkinson determina inoltre una riduzione della trasmissione serotoninergica dal nucleo dorsale del rafe allo striato. Gli stessi neuroni serotoninergici residui sarebbero in grado di convertire la levodopa in dopamina determinandone un rilascio non fisiologico che potrebbe essere alla base dello sviluppo di discinesie. L'interruzione dell'attività di questi neuroni serotoninergici nello striato attraverso agonisti dei recettori pre-sinaptici $5HT_{1a}$ si è dimostrata efficace negli studi preclinici nel ridurre le discinesie e, sebbene i risultati dell'utilizzo di Sarizotan non abbiamo mostrato un miglioramento del periodo di on senza discinesie e dosi elevate siano state associate anzi al prolungamento del periodo di off, verosimilmente a causa di un effetto di antagonista D2 (8), maggiore efficacia è attesa da un agonista $5HT_{1a}$ più selettivo, il Piclozotan. Recettori $5HT_{2a/2c}$ sembrano invece implicati nella modulazione del rilascio di dopamina, GABA e Glutammato nella sostanza nera pars reticolata e nel segmento interno del globo pallido. La Pimavanserina, antagonista $5HT_{2a}$, è in corso di valutazione sia come antidiscinetico che per il trattamento delle allucinazioni.

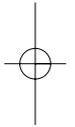
Terapia neuroprotettiva:

La terapia neuroprotettiva è definita come trattamento in grado di influenzare la patogenesi di una malattia così da prevenirne o ritardarne l'esordio clinico o rallentarne la progressione. In tal senso numerose sostanze sono state ritenute in possesso di potenziale azione neuroprotettiva nella malattia di Parkinson, spesso con risultati negativi o scarsamente interpretabili per la difficoltà a identificare marcatori clinici o strumentali di progressione di malattia.

Lo studio in fase più avanzata, e di cui saranno presto disponibili i risultati, ha inteso valutare sia con parametri clinici che strumentali (SPECT con tracciante dopaminergico pre-sinaptico) l'efficacia neuroprotettiva del Pramipexolo, somministrato in pazienti di nuova diagnosi o all'inizio o dopo un periodo variabile tra 9 e 12 mesi dal tempo della diagnosi. Dati più recenti suggeriscono anche un possibile ruolo neuroprotettivo di farmaci calcio antagonisti come l'Isradipina che ha mostrato nel ratto una azione neuroprotettiva sia nel modello di parkinson ottenuto con MPTP che in quello da rotenone e 6-OHDA (9); sulla scorta di tali osservazioni è attualmente in corso uno studio doppio cieco che valuterà tollerabilità e efficacia come "neuromodulatore" di tale farmaco.



Alcuni farmaci precursori di sostanze fisiologicamente presenti nell'organismo che agiscono come antiossidanti, come ad esempio l'urato, sembrano inoltre associati a un ritardo nell'inizio di terapia dopaminergica nei pazienti con malattia di Parkinson. Uno studio recente ha infatti mostrato che pazienti in fasi iniziali di malattia con elevati livelli di urato iniziano la terapia sintomatica due anni dopo rispetto a quelli con più bassi livelli plasmatici di urato, mostrando inoltre, all'indagine strumentale, una minor progressione annuale di malattia (10). L'inosina, precursore dell'urato, somministrata per via orale determina un incremento dei valori ematici di urato fino al doppio dei valori fisiologici, potendo quindi svolgere funzioni neuroprotettive. Studi in corso stanno valutando la capacità dell'inosina, assunta per via orale, di incrementare i valori non solo plasmatici ma anche liquorali di urato.



BIBLIOGRAFIA

1. Poewe W. Treatments for Parkinson disease-past achievements and current clinical needs. *Neurology*. 2009; 72(7 Suppl):S65-73.
2. Fox SH, Brotchie JM, Lang AE. Non-dopaminergic treatments in development for Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2008; 7(10):927-38.
3. Hauser RA, Bronzova J, Sampaio C, et al. Safety and tolerability of pramipexole, a new partial dopamine agonist, in a randomized, controlled study of patients with advanced Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 2009;62(1):40-8.
4. Stocchi F, Arnold G, Onofri M, et al. Improvement of motor function in early Parkinson disease by Safinamide. *Neurology*. 2004; 63(4):746-8.
5. LeWitt PA, Guttman M, Tetrad JW . Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Ann Neurol*. 2008; 63(3):295-302.
6. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I et al. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology*. 2007; 68(1):45-50.
7. Rylander D, Recchia A, Mela F, et al. Pharmacological modulation of glutamate transmission in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia: effects on motor behavior and striatal nuclear signaling. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330(1):227-35
8. Goetz CG, Damier p, Hicking C et al. SARizotan as a treatment for dyskinesias in Parkinson's disease: a DB-PBO trial. *Mov Disord* 2007; 22: 179-186.
9. Chan CS, Guzman JN, Ilijic E, et al. 'Rejuvenation' protects neurons in mouse models of Parkinson's disease. *Nature*. 2007 447(7148):1081-6.
10. Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H et al. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2007 166:561-7.
11. <http://www.clinicaltrials.gov>

Tabella 1: Farmaci attualmente in studio in trials randomizzati controllati (11)

<i>Farmaco</i>	<i>Meccanismo d'azione</i>	<i>Fase studio</i>
IPX066	Levodopa ER	3
Pardoprunox (SLV308)	Agonista parziale D ₂ /D ₃	3
Safinamide	Inibitore MAO-B /inibitore del rilascio GLU	3
Pimavanserina ACP103)	Antagonista 5 HT _{2A}	2
AFQ056	Antagonista mGluR ₃	2
Fipamezolo	Antagonista adrenergico alfa ₂	2b
Istradefyllina	Antagonista recettori adenosinici A _{2a}	2-3
Piclozotan	Agonista 5 HT _{1A}	2
Pramipexolo	Agonista Dopaminergico	4
Inosina	Precursore dell'urato	2

NEURODEGENERAZIONE CON ACCUMULO INTRACEREBRALE DI FERRO

Giovanni Cossu

S.C. di Neurologia - A.O. "G. Brotzu" Cagliari

La Neurodegenerazione con accumulo intracerebrale di ferro (NBIA) include un gruppo di disturbi extrapiramidali a carattere progressivo caratterizzate da depositi marziali a livello di gangli basali e nuclei mesencefalici.

Le mutazioni del gene PANK2, a trasmissione recessiva, determinano un errore congenito del metabolismo del coenzima A e sono responsabili della maggior parte dei casi (circa il 50%) di NBIA. All'interno di tale gruppo di patologie è compresa quella che tradizionalmente veniva definita malattia di Hallervorden-Spatz. Attualmente, per motivi etici correlati all'attiva collaborazione con il regime nazista da parte dei due autori, tale eponimo è caduto in disuso ed il disturbo derivante da alterazioni del PANK2 è denominato Pantothenate kinase associated neurodegeneration (PKAN).

Recentemente è stato riportato che mutazioni del gene *PLA2G6* possono causare sia la distrofia neuroassonale (ad esordio infantile - INAD - o, meno tipicamente, ad insorgenza più tardiva - NAD) che un quadro di distonia-parkinsonismo ad esordio nell'età adulta. Tali patologie presentano aspetti clinici ed istopatologici (riscontro di "corpi sferoidi" e deposizione di metallo a livello intraneuronale, di astrociti e di microglia) che permettono di includerle all'interno del gruppo dell' NBIA.

L'Aceruloplasminemia, causata da mutazioni del gene CP a trasmissione recessiva e le Neuroferritinopatie, secondarie a mutazione dominante del gene FTL, sono rari disturbi in grado di determinare quadri fenotipici che possono essere classificati all'interno dell'NBIA. Tali patologie non verranno discusse in dettaglio nella presente trattazione. Esiste poi un gruppo di pazienti con NBIA "idiopatica" verosimilmente causata da geni ancora da identificare. Questi pazienti possono presentare un fenotipo estremamente variabile.

Neuroradiologicamente l'accumulo intracerebrale di ferro dei pazienti con NBIA determina nel globus pallidus e nella pars reticolata della nigra lesioni ipointense in T2 ed isointense in T1. In alcuni pazienti con NBIA "idiopatica" depositi marziali possono essere presenti anche a livello di nucleo rosso, nucleo dentato, caudato e putamen.

Pantothenate kinase associated neurodegeneration (PKAN).

Le caratteristiche cliniche dei pazienti con la *forma tipica* della malattia risultano in genere omogenee. I sintomi si presentano prima dell'età di 6 anni nell'88% dei casi con un'età media di esordio pari a 3.4 ± 3.0 . I primi segni possono essere motori ma, più spesso, il sintomo di presentazione è un deficit di apprendimento o un disturbo

comportamentale. Un ADHD è frequentemente diagnosticata prima dal riconoscimento del quadro di PKAN conclamata. Tra i sintomi neurologici predominano quelli di tipo *extrapiramidale* con distonia, disartria, rigidità e, con minor frequenza, coreoatetosi e tremore. La *distonia*, in particolare, rappresenta il sintomo d'esordio nel 87% dei casi con un più precoce interessamento della muscolatura cranio-cervicale e delle estremità, mentre la distonia assiale tende a presentarsi in una fase più tardiva, talora con severo opistotono. Il coinvolgimento della via *cortico-spinale* è relativamente comune (25%), così come l'insorgenza di un progressivo *deficit cognitivo* (29%). Il 68% dei pazienti presenta segni clinici o elettrofisiologici di *retinopatia*. L'*atrofia ottica* è infrequente, coinvolgendo solo il 3% dei pazienti. Un'*acantocitosi* è presente nell'8%. L'associazione con iperprebetalipoproteinaemia, acantocitosi, and retinite pigmentosa configura la cosiddetta *syndrome HARP* che rientra nello spettro clinico della PKAN.

La progressione della malattia avviene in maniera non uniforme con periodi di uno o due mesi caratterizzati da un marcato deterioramento dello stato clinico, intervallati da lunghe fasi di stabilità dei sintomi. La grande maggioranza (85%) dei pazienti con la forma tipica di malattia presenta un severo grado di invalidità, con impossibilità alla deambulazione autonoma, entro 15 anni dall'esordio dei sintomi. Negli stadi più avanzati sono spesso associati disturbi gastroenterici quali reflusso gastroesofageo, costipazione. Per la presenza di severa disfagia è spesso necessario il posizionamento di PEG. Le caratteristiche cliniche dei pazienti con la **forma atipica** di PKAN appaiono più eterogenee. L'*età di insorgenza dei sintomi* è più elevata (13.7 ± 5.9 anni) rispetto a quella osservata nei casi tipici. Il segno di presentazione è spesso costituito dalla *disartria* (in oltre il 30% dei pazienti). Altri possibili sintomi di esordio sono rappresentati da *alterazioni della marcia* con riduzione dei riflessi posturali e da *disturbi psichiatrici e comportamentali* che possono comprendere depressione, labilità emotiva, impulsività, scoppi d'ira, disturbo ossessivo-compulsivo. Anche un *tourettismo* (con tic motori e verbali) è stato osservato negli stadi iniziali della malattia. Il profilo neuropsicologico dei pazienti è caratterizzato da: bradifrenia, deficit di fluenza verbale, modiche alterazioni della critica e del giudizio, lievi difficoltà di concettualizzazione, disturbi emotivo-affettivi e comportamentali, limitato insight, sostanzialmente riconducibile ad una disfunzione di tipo fronto-sottocorticale e limbica come descritto in altre patologie extrapiramidali associate a deterioramento cognitivo. I *disturbi extrapiramidali* sono frequenti (73%) ma distonia e rigidità sono solitamente meno gravi e ad evoluzione più lenta rispetto ai pazienti con la forma classica (il 64% dei pazienti mantiene una capacità deambulatoria fino all'età adulta). *Spasticità, iperreflessia* ed altri segni di interessamento della via cortico-spinale sono meno comuni (18%) ma, quando presenti, sono causa di precoce limitazione della deambulazione. Il *freezing* è riportato nel 15% dei pazienti. La frequenza di *retinopatia* o di *atrofia ottica* (20%) è nettamente inferiore rispetto a quella della forma tipica di malattia. Una piccola percentuale di pazienti può presentare reperti clinici inusuali

che, talora, possono costituire il sintomo di presentazione della malattia. Tra questi è stata riportata la presenza di acinesia pura, atassia e mioclono, corea, emiballismo. L'esame RMN encefalo dei pazienti con PKAN dimostra un'alterazione patognomica nelle immagini in T2 caratterizzata da un'area iperintensa nella parte antero-mediale del globo pallido, nel contesto di una circostante ipointensità determinando un'immagine definita "occhio di tigre" (fig.1). L'iperintensità (correlata ad edema e necrosi) indica un primitivo insulto del tessuto mentre la circostante ipointensità è costituita dai depositi marziali. Nei pazienti presintomatici si osserva una predominanza della lesione iperintensa mentre, la progressione della circostante ipointensità, correla con l'evoluzione dei deficit neurologici. Il segno dell' "occhio di tigre" è altamente specifico per PKAN e non si osserva nell'INAD o nelle NBIA idiopatiche., E' stato descritto in singoli pazienti affetti da neuroferritinopatie o da MSA.

I principali aspetti fenotipici della PKAN sono riassunti nella Tabella 1.

Tab.1: Aspetti fenotipici della PKAN

<i>Caratteristiche</i>	<i>Forma tipica ("Early-onset")</i>	<i>Forma atipica ("Late-onset")</i>
<i>Età di insorgenza</i>	3-10 aa	> 15 aa
<i>Segni clinici predominanti (in ordine di frequenza)</i>	Segni extrapiramidali, retinite pigmentosa, disfunzione cortico-spinale, disturbi cognitivi, acantocitosi	Disartria, disturbi neuropsichiatrici, segni extrapiramidali, disfunzione cortico-spinale
<i>Progressione dei sintomi</i>	Perdita della capacità deambulatoria entro 5-15 aa dall'esordio	Perdita della capacità deambulatoria entro 10-40 aa dall'esordio
<i>RMN encefalo</i>	"occhio di tigre"	"occhio di tigre"

Distrofia neuroassonale infantile (INAD) ed atipica (NAD)

Il range fenotipico di NAD ed INAD è stato meglio delineato dopo la scoperta del gene causativo, PLA2G6, avvenuta nel 2006.

Nella maggioranza dei casi di INAD l'esordio avviene in età infantile (< 2aa). Il sintomo di esordio è in genere costituito da una regressione psicomotoria o da un'instabilità nella marcia. Disturbi del distretto oculare (atrofia ottica, nistagmo o strabismo) sono spesso presenti. I segni neurologici più comuni sono perdita del con-

trollo del tronco, tetraparesi spastica; possono associarsi una neuropatia demielinizante con areflessia osteotendinea e crisi convulsive generalizzate. Il quadro è rapidamente evolutivo con sopravvivenza in genere non superiore a dieci anni dal momento della diagnosi.

Il fenotipo della NAD è senza dubbio più variabile e la progressione è più lenta. L'esordio avviene in genere tra i quattro ed i dieci anni in genere con perdita delle acquisizioni verbali e psicomotorie; un autismo può essere spesso diagnosticato prima della comparsa dei deficit motori che sono costituiti da atassia, distonia e disartria progressivamente ingravescenti. Come nel caso dell'INAD tetraparesi, convulsioni e disturbi del comportamento sono spesso presenti nel corso della malattia. Anche la condizione clinica nota come Sindrome di Karak, nella quale la RMN mostra alterazioni pallidali tipo "occhio di tigre" associate, in genere, a modifiche del segnale nigrale è associata a mutazioni del PLA2G6 rientra nel gruppo delle NAD.

Recentemente Paisan-Ruiz et al. hanno descritto due famiglie con mutazione del gene PLA2G6 che ampliano il fenotipo clinico della NAD. I pazienti mostravano un quadro caratterizzato da distonia e parkinsonismo ad esordio nell'età giovane-adulta. In alcuni casi era presente una drammatica risposta alla terapia dopaminergica e non si osservavano accumuli di metallo nei gangli basali o nel mesencefalo alla RMN.

Trattamento

La terapia delle NBIA è ad oggi, largamente sintomatica e, spesso, a carattere puramente palliativo. Alcuni interventi possono determinare un certo beneficio clinico anche se, in genere, limitato nel tempo. Con la levodopa ed altri farmaci dopaminergici si è ottenuto un miglioramento del quadro di distonia-parkinsonismo di alcuni pazienti con NAD, ed, in minor misura, di PKAN ma non una significativa modifica del decorso grave e progressivo della malattia. La tossina botulinica è utile specialmente in quei pazienti la cui qualità di vita può essere migliorata con il trattamento delle ipercinesie o della distonia di selezionati segmenti corporei (muscolatura cervico-facciale o dell'avambraccio). Il baclofen in infusione continua può essere utile per correggere quadri di rigidità più generalizzata.

Castelnau et al. hanno descritto un importante e prolungato (follow-up fino a 42 mesi) miglioramento di spasmi dolorosi, distonia ed autonomia funzionale in 6 pazienti con PKAN sottoposti a DBS del Gpi. E' attualmente in corso un trial internazionale per confermare l'efficacia della stimolazione pallidale nella PKAN.

La recente disponibilità di nuovi farmaci con capacità chelante ha riaperto l'interesse dei clinici per trattamenti finalizzati alla riduzione dei depositi di ferro intracerebrale, abbandonati negli anni '70 per l'elevata incidenza di effetti collaterali.

Attualmente, dopo l'osservazione di un significativo miglioramento dei movimenti involontari e dell'instabilità posturale in una paziente con NBIA trattata con deferiprone, è in corso uno studio multicentrico italiano per valutare efficacia e sicurezza del farmaco in pazienti con PKAN.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Antonini A, Goldwurm S, Benti R, Prokisch H, Ebhardt M, Cilia R, Zini M, Righini A, Cossu G, Pezzoli G. Genetic, clinical, and imaging characterization of one patient with late-onset, slowly progressive, pantothenatekinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord.* 2006; 21(3):417-8.
- Castelnaud P, Cif L, Valente EM, Vayssiere N, Hemm S, Gannau A, Digiorio A, Coubes P. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005;57:738-41.
- Cossu G, Cella C, Melis M, Antonini A, Floris GL, Ruffini L, Spissu A. [¹²³I] FP-CIT SPECT findings in two Hallervorden-Spatz patients with homozygous mutation in PANK 2 gene. *Neurology.* 2005 Jan 11;64(1):167-8.
- Cossu G, Melis M, Floris GL, Hayflick SJ, Spissu A. Hallervorden-Spatz syndrome (pantothenate kinase associate neurodegeneration) in two Sardinian brother with homozygous mutation in Pank 2 gene. *J of Neurol* 249; 11(2002) 1599-1600.
- Forni GL, Balocco M, Cremonesi L, Abbruzzese G, Parodi RC, Marchese R. Regression of symptoms after selective iron chelation therapy in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) *Mov Disord* Vol. 23, No. 6, 2008, pp. 904-907
- Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, e coll. (2003) Genetic, clinical and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *NEJM* 348(1):33-39.
- McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ, Gregory A, Schenk JF, Zimmerman EA, Shang H, Miyajima H, Chinnery PF. T2 and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008;70:1614-9.
- Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, Gregory A, Gissen P, Sonek S, Cangul H, Coryell J, Canham N, Nardocci N, Zorzi G, Pasha S, Rodriguez D, Desguerre I, Mubaidin A, Bertini E, Trembath RC, Simonati A, Schanen C, Johnson CA, Levinson B, Woods CG, Wilmot B, Kramer P, Gitschier J, Maher ER, Hayflick SJ. PLA2G6, encoding a phospholipase A(2), is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006;38:752-4.

Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, Hernandez D, Davis M, Wood NW, Hardy J, Houlden H, Singleton A, Schneider SA. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol*. 2009;65:19–23

Zhou B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ. A novel pantothenatekinase gene (*PANK2*) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28:345–9.

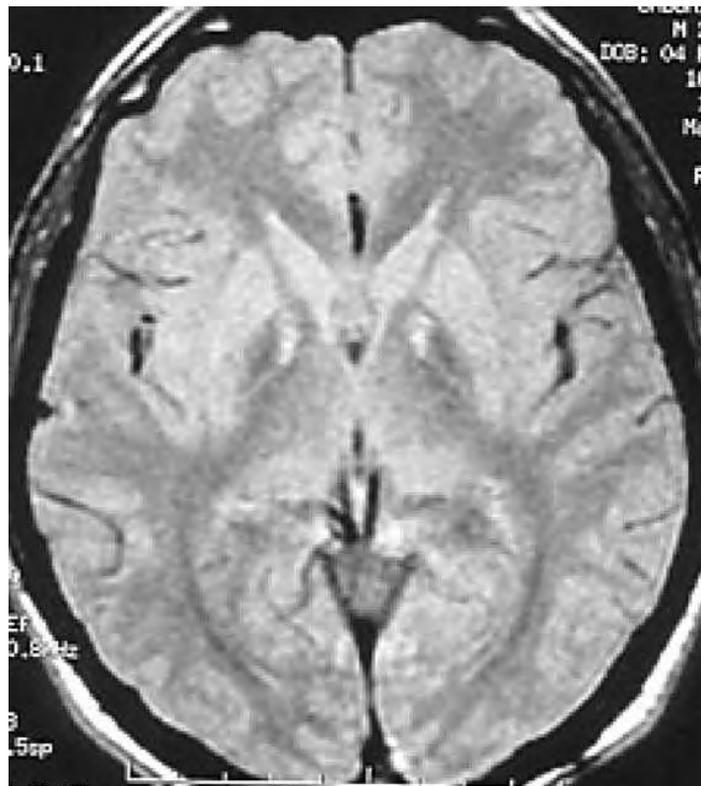


Fig. 1: Segno dell'“occhio di tigre” nella PKAN

È POSSIBILE UNA NEUROCHELAZIONE?

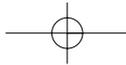
Gian Luca Forni

Ematologia - Centro della Microcitemia e Anemie Congenite-Ospedale Galliera-Genova

Il metabolismo del ferro è strettamente regolato non possedendo l'organismo umano un meccanismo efficiente di eliminazione del ferro che in eccesso è causa di danno ossidativo a carico di vario organi e tessuti (1). L'espressione di numerose proteine coinvolte nel metabolismo del ferro è coordinata e le più importanti di queste sono espresse anche nel sistema nervoso centrale(2). Il trattamento del sovraccarico di ferro sistemico ha subito negli ultimi anni un notevole miglioramento essendosi resi disponibili per l'impiego nuovi farmaci e nuove combinazioni terapeutiche (3). Viceversa terapie di rimozione del sovraccarico di ferro regionale a livello cerebrale non sono descritte in letteratura.

Come descritto la sintomatologia conseguente al sovraccarico di ferro cerebrale è fortemente invalidante riducendo l'autonomia del paziente. Considerando che non esistono oggi valide alternative terapeutiche di comprovata efficacia preventiva e/o curativa in queste patologie neurodegenerative, l'uso di chelanti del ferro lipofilici va considerata una possibile strategia terapeutica degna di approfondimento.

Il Deferiprone (nome commerciale Ferriprox) è un chelante del ferro attivo per via orale il cui uso è autorizzato per il trattamento del sovraccarico marziale in pazienti affetti da talassemia major in condizioni di "chelazione non adeguata con Desferal". Negli ultimi anni il Deferiprone è stato applicato in maniera estensiva, dimostrando un buon profilo di efficacia e di tollerabilità (4-6). A differenza degli altri due chelanti approvati per l'uso sugli umani dalle autorità regolatorie, la Deferoxamine e del Deferasirox, il Deferiprone presenta caratteristiche chimico-fisiche (basso peso molecolare, lipofilia) tali da garantire una buona permeabilità al farmaco delle membrane mitocondriali e della barriera emato-encefalica (7,8). Recentemente il Deferiprone è stato utilizzato in 13 pazienti con atassia di Friedreich (FA), trattati anche con Idebenone (farmaco sperimentale ad azione antiossidante), messi a confronto con 9 pazienti, anch'essi affetti da FA, trattati solo con Idebenone (10). I 9 pazienti che hanno completato i 6 mesi di trattamento con Deferiprone sono stati valutati dal punto di vista clinico col punteggio della scala ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Score) prima dell'inizio e dopo 1 e 6 mesi di terapia. Hanno inoltre eseguito una Risonanza Magnetica cerebrale prima e dopo 1, 2, 4, e 6 mesi di trattamento. I risultati sono promettenti. Infatti, dopo 6 mesi di terapia è stata dimostrata una riduzione dell'accumulo di ferro in specifiche aree cerebrali coinvolte nella patogenesi della malattia neurodegenerativa (11). I pazienti hanno inoltre presentato un importante miglioramento clinico con-



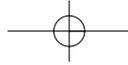
fermato anche dal punteggio ICARS. Due casi di NBIA trattati presso il nostro Centro, il primo dei quali descritto in letteratura, hanno mostrato una significativa riduzione della sintomatologia neurologica (12).

Il Deferiprone, nonostante i possibili effetti collaterali (quali disturbi gastrointestinali, aumento transitorio delle transaminasi, e soprattutto l'agranulocitosi che si riscontra in circa l'1% dei pazienti trattati con deferiprone), rappresenta attualmente l'unica possibilità terapeutica per rimuovere e/o prevenire l'accumulo di ferro nel sistema nervoso centrale, curando e/o evitando le conseguenze più gravi ed invalidanti in una malattia in cui non esiste altra terapia. Abbiamo quindi disegnato uno studio pilota in aperto, a braccio singolo il cui obiettivo primario è valutare l'efficacia della terapia chelante con Deferiprone a dosi di 30 mg sugli accumuli di ferro cerebrali, in un numero atteso di 20 pazienti affetti da NBIA attraverso il miglioramento atteso delle scale neurologiche specifiche e il tentativo di ottenere una valutazione quantitativa dell'accumulo di ferro cerebrale mediante la risonanza magnetica. Il trial è multicentrico in quanto vi partecipano le Cliniche Neurologiche delle Università di Genova, Pisa e Cagliari. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del nostro Ospedale e nel Novembre del 2008 il primo paziente è stato arruolato.



BIBLIOGRAFIA

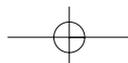
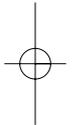
1. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341(26):1986-1995.
2. Rouault TA, Cooperman S. Brain iron metabolism. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13(3):142-148.
3. Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:42-47. 3. Cohen A., Galanello R., Piga A., Vullo C., Tricta F. A Multi-Center Safety Trial of the Oral Iron Chelator Deferiprone. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 850:223-226 (1998).
4. Cohen A., Galanello R.; Piga A.; De Sanctis V., Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood*. 2003 Sep 1; 102 (5): 1583-7.
5. Origa R., Bina P., Agus A., Crobu G., Defraia E. ; Dessi C., Leoni G.; Muroli P.; Galanello R (2005). Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica*. 2005, vol 90, n° 10, 1309-14.
6. Waldmeier PC, Buchle AM, Steulet AF. Inhibition of catechol-O-methyltransferase (COMT) as well as tyrosine and tryptophan hydroxylase by the orally active iron chelator, 1,2-dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one (L1, CP20), in rat brain in vivo. *Biochem Pharmacol* 1993;45(12):2417-2424.
7. Fredenburg AM, Sethi RK, Allen DD, Yokel RA. The pharmacokinetics and blood-brain barrier permeation of the chelators 1,2 dimethyl-, 1,2 diethyl-, and 1-[ethan-1'ol]-2-methyl-3-hydroxypyridin-4-one in the rat. *Toxicology* 1996; 108(3):191-199.
8. Habgood MD, Liu ZD, Dehkordi LS, Khodr HH, Abbott J, Hider RC. Investigation into the correlation between the structure of hydroxypyridinones and blood-brain barrier permeability. *Biochem Pharmacol* 1999;57(11):1305-1310.
9. Boddaert N, Le Quan Sang KH, Rotig A, et al. Selective iron chelation in Friedreich ataxia: biologic and clinical implications. *Blood* 2007;110(1):401-408.
10. Delatycki MB, Camakaris J, Brooks H, et al. Direct evidence that mitochondrial iron accumulation occurs in Friedreich ataxia. *Ann Neurol* 1999;45(5):673-675.
11. Forni GL, Balocco M, Cremonesi L, Abbruzzese G, Parodi RC, Marchese R. Regression of symptoms after selective iron chelation therapy in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):904-7.



NEW DEVELOPMENTS IN HUNTINGTON'S DISEASE

Sarah Tabrizi

Huntington's disease (HD) is a devastating inherited neurodegenerative disease that commonly affects people in mid-adulthood. Our understanding of the pathogenesis of HD has expanded dramatically in recent years and in animal models of HD, many interventions can slow progression clinically and pathologically. Neuronal death is preceded by dysfunction, which may be reversible by disease-modifying therapies, resulting in clinical improvement even after the onset of symptoms. HD progresses slowly and our current clinical assessments are inadequately sensitive to detect change reliably, and cannot distinguish between symptomatic benefit and disease modification. There are no established methods to assess disease progression or predict onset in preclinical gene carriers — the group that stands to benefit most from treatments to delay onset. My research programme is directed towards further understanding of the neurobiology and pathophysiology of the premanifest and early disease state in HD. This is of critical important for the development of therapeutics and future clinical trials in this group of patients. My talk will cover the basic genetics and clinical features of HD, and then will give an overview of new developments in HD - focusing on novel insights into the disease biology in humans and potential future disease-modifying therapeutics.



EFFETTO DELLA TOSSINA BOTULINICA SUL FEEDBACK SENSORIALE

Carlo Trompetto (Genova)

Si ritiene che la tossina botulinica (BoNT) non eserciti la sua azione terapeutica esclusivamente indebolendo, attraverso l'induzione di una denervazione chimica, i muscoli nei quali è stata infiltrata. Vi sono, infatti, molte segnalazioni in letteratura di miglioramenti clinici in distretti troppo lontani dal punto di infiltrazione per pensare che tutti gli effetti possano dipendere da un'azione locale della BoNT (Giladi, 1997).

Queste osservazioni cliniche suggeriscono che la tossina possa agire anche a livello del SNC.

Da un punto di vista teorico, tali effetti centrali della BoNT potrebbero essere dovuti sia ad una azione diretta della tossina all'interno del nevrassa sia ad una sua azione indiretta, attraverso la modulazione delle afferenze sensitive (Currà et al., 2004). La modulazione delle afferenze sensitive, dopo l'inoculazione, è un fenomeno pressoché certo. Innanzitutto, appare piuttosto ovvio che la risoluzione di una contrazione muscolare protratta nel tempo (come accade nei pazienti affetti da distonia e spasticità dopo l'inoculazione della tossina) sia in grado di modificare gli input sensitivi che il muscolo manda al nevrassa. I meccanismi possono essere molteplici: riduzione della frequenza di scarica delle fibre Ib, che si attivano quanto più è grande la tensione muscolare (Crago et al., 1982); l'aumento della eccitabilità dei fusi neuromuscolari, conseguente all'allungamento del muscolo; la modificazione di scarica dei recettori articolari, che dipende dall'angolo articolare (Gardner et al., 2000); ed infine la riduzione del dolore, indotta sempre dal venir meno dello spasmo muscolare, potrebbe essere un'ulteriore fonte di modulazione sensoriale.

Non bisogna dimenticare poi il possibile effetto della tossina sull'innervazione motoria dei fusi neuro-muscolari. Gli studi condotti sull'animale hanno dimostrato che la tossina agisce anche sui terminali presinaptici dei motoneuroni-gamma, inducendo atrofia delle fibre muscolari intrafusali (Rosales et al., 1996) e riducendo la frequenza di scarica delle fibre afferenti fusali (Filippi et al., 1993).

Recentemente abbiamo messo a punto un metodo per investigare nell'uomo l'azione della tossina sulle sinapsi motorie dei fusi neuro-muscolari, che si basa sulla valutazione del riflesso tonico da vibrazione (Trompetto et al., 2006 e 2008).

La vibrazione del muscolo o dei suoi tendini attiva le terminazioni fusali primarie e secondarie (Burke et al., 1976), evocando nei muscoli vibrati il riflesso tonico da vibrazione (TVR), mediato da circuiti mono-sinaptici e poli-sinaptici. Dal momento che la sensibilità dei fusi allo stimolo vibratorio è aumentata dal sistema fusimotorio, il TVR può essere utilizzato per investigare la chemo-denervazione delle fibre intrafusali indotta dalla BoNT.

Il metodo si basa sulla valutazione comparativa del TVR e dell'onda M-massimale (M-max), registrati prima e dopo l'infiltrazione della tossina. Nei suoi aspetti teorici il metodo può essere spiegato come segue. Entrambi i parametri (TVR e M-max) dipendono dall'attivazione delle fibre muscolari extrafusali da parte dei terminali presinaptici degli alfa-motoneuroni. Pertanto, la denervazione chimica delle fibre muscolari extrafusali indotta dalla tossina dovrebbe esercitare un effetto simile sui due parametri. Tuttavia, il TVR dipende anche dall'eccitabilità dei fusi neuromuscolari, la quale a sua volta è aumentata dall'azione del sistema fusi-motorio. E quindi, nell'ipotesi che la tossina agisca anche sulle sinapsi fusimotorie, la denervazione delle fibre intrafusali potrebbe portare ad una riduzione dell'eccitabilità dei fusi, con una conseguente riduzione addizionale del TVR. A causa di questo duplice meccanismo, la riduzione del TVR dopo la tossina potrebbe essere maggiore della concomitante riduzione della M-max. Inoltre, dal momento che la reinnervazione delle fibre intrafusali è un processo lungo e spesso incompleto (Einsiedel et al., 1992), la riduzione del TVR potrebbe durare anche più a lungo. Pertanto, la maggiore riduzione del TVR rispetto alla riduzione della M-max e la sua maggiore durata (per riassumere tutto con una espressione, l'eccesso di inibizione sul TVR dopo tossina) potrebbero rappresentare il marker neurofisiologico dell'azione della tossina sulle fibre intrafusali.

Passando dalla teoria ai dati sperimentali, siamo stati effettivamente in grado di documentare tale eccesso di inibizione sul TVR dopo l'inoculazione della BoNT nei pazienti affetti da distonia focale dell'arto superiore (Trompetto et al., 2006) e nei pazienti affetti da spasticità (Trompetto et al., 2008).

Riteniamo quindi che anche nell'uomo sia possibile documentare l'effetto della BoNT sulle sinapsi motorie dei fusi, con la conseguente riduzione della sensibilità degli stessi alle sollecitazioni meccaniche. Da un punto di teorico, tale evidenza sperimentale è importante, in quanto permette di ipotizzare che la tossina possa esercitare un effetto sulle afferenze sensitive svincolato dall'ipostenia muscolare. Tale azione selettiva della tossina sui g-motoneuroni potrebbe avere risvolti importanti in patologie come la distonia e la spasticità, dove le afferenze sensitive hanno un ruolo fisiopatologico fondamentale.

BIBLIOGRAFIA

- Burke D, Hagbarth KE, Lofstedt L, Wallin BG. The responses of human muscle spindle endings to vibration of non-contracting muscles. *J Physiol (lond)* 1976a; 261: 673-93.
- Currà A, Trompetto C, Abbruzzese G, Berardelli A. Central effects of botulinum toxin type A: evidence and supposition. *Mov Disord*. 2004; 19 Suppl 8: S60-4.
- Crago PE, Houk JC, Rymer WZ. Sampling of total muscle force by tendon organs. *J Neurophysiol*. 1982; 47: 1069-83.
- Einsiedel L, Luff AR, Proske U. Sprouting of fusimotor neurones after partial denervation of the cat soleus muscle. *Exp Brain Res* 1992; 90: 369-74.
- Filippi GM, Errico P, Santarelli R, Bagolini B, Manni E. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol* 1993; 113: 400-404.
- Gardner EP, Martin JH, Jessell TM. The bodily senses. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill, 2000: 430-50.
- Giladi N. The mechanism of action of botulinum toxin type A in focal dystonia is most probably through its dual effect on efferent (motor) and afferent pathways at the injected site. *J Neurol Sci*. 1997; 152: 132-5.
- Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve* 1996; 19: 488-496.
- Trompetto C, Currà A, Buccolieri A, Suppa A, Abbruzzese G, Berardelli A. Botulinum toxin changes intrafusal feedback in dystonia: a study with the tonic vibration reflex. *Mov Disord* 2006; 21: 777-782.
- Trompetto C, Bove M, Avanzino L, Francavilla G, Berardelli A, Abbruzzese G. Intrafusal effects of botulinum toxin in post-stroke upper limb spasticity. *Eur J Neurol*. 2008; 15: 367-70.



TOSSINA BOTULINICA E DISORDINI DEL MOVIMENTO:

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO NELLE SINDROMI PARKINSONIANE

Claudio Pacchetti

Le applicazioni terapeutiche della tossina botulinica (TB) si sono notevolmente estese in questi ultimi 30 anni sia in ambito neurologico sia in altri campi della medicina.

Il meccanismo d'azione della TB è legato ad un'inibizione presinaptica della liberazione di acetilcolina con conseguente blocco della trasmissione neuromuscolare nei muscoli striati e nei gangli colinergici ad innervazione simpatica del Sistema Nervoso Periferico. Rilasciata nello spazio intersinaptico, la TB esplica la sua azione legandosi alla membrana cellulare della terminazione nervosa presinaptica mediante recettori proteici polisialogangliosidici e successivamente viene internalizzata per endocitosi in compartimenti di tipo endosomiale; in questo modo si ha un blocco del rilascio di acetilcolina e una conseguente denervazione funzionale muscolare.

In un tempo compreso tra i 3-6 mesi si ha la ricrescita di una singola terminazione nervosa che ristabilisce la giunzione neuromuscolare. Nell'ambito della Malattia di Parkinson e dei Parkinsonismi, l'uso della TB ha riscosso un crescente interesse soprattutto per quei sintomi parzialmente responsivi alla terapia dopaminergica (tab. 1) che incidono sfavorevolmente sulla qualità di vita dei pazienti (Jankovic et al 2001). In particolare sono presenti nella Malattia di Parkinson e nei Parkinsonismi alcuni sintomi definiti "orfani" in quanto non rispondono o non possono essere trattati con le terapie specifiche e che beneficiano delle infiltrazioni con TB, poiché essa agisce riducendo le contrazioni muscolari involontarie eccessive (distonie degli arti, aprassia palpebrale), attenuando il dolore (distonie dolorose), modulando le contrazioni involontarie con alterata coordinazione (disfagia, disfonia, stipsi, stridore laringeo) e riducendo la produzione ghiandolare salivare (scialorrea).

La *distonia*, caratterizzata da una contrazione muscolare sostenuta con movimenti o posture anomale associate a pattern torsionali e ripetitivi, da anni è trattata con la TB e si stima che nella MP il 60% dei pazienti presenti distonie focali o segmentarie, anche correlate al trattamento con levodopa.

Il *blefarospasmo*, una forma di distonia focale caratterizzata da una involontaria chiusura forzata degli occhi, può essere associata alla MP, soprattutto in fase avanzata ma più spesso è presente in parkinsonismi quali la Paralisi Soprannucleare Progressiva (PSP). Spesso associato ad aprassia palpebrale (la cui fisiopatologia non è completamente chiarita), il blefarospasmo è trattato con successo con TB, con effi-



cacia già dopo 3-5 giorni dall'infiltrazione e beneficio persistente per circa 3-4 mesi ed effetti collaterali (ptosi) nel 4-6% dei casi; si tratta generalmente l'orbicolare delle palpebre e, soprattutto in caso di aprassia, la porzione pretarsale delle palpebre o il muscolo di Riolano. Da una recente revisione "evidence based" della vasta letteratura in merito all'uso dell'TB nel blefarospasmo emerge che vi è una evidenza di livello B (probabilmente efficace) ma che la terapia con TB può esser considerata una possibile opzione terapeutica nel trattamento della blefarospasmo (Simpson et al, 2008).

Del vasto spettro di distonie che può interessare i pazienti con MP, sicuramente le più frequenti sono quelle *agli arti* e in particolare agli arti inferiori. Il piede (o la mano) "striatali" sono presenti nel 10% dei parkinsonismi *de novo* ma più tipicamente troviamo distonie dolorose degli arti relate alla terapia con levodopa (discinesie di picco dose e/o distonie della fase OFF). Tali sintomi possono beneficiare del trattamento con TB, come mostrato da uno studio pilota (Pacchetti et al, 1995) che evidenziava un beneficio non solo sul dolore (100 % dei pazienti trattati) ma anche un miglioramento della postura e della marcia in 7 su 10 dei pazienti sottoposti a TB nei muscoli tibiale posteriore ed anteriore, gastrocnemio, flessore lungo delle dita ed estensore lungo dell'alluce.

In forme di parkinsonismo quali la PSP e la Degenerazione Cortico Basale (DCB) in cui possiamo avere dolorose distonie fisse degli arti, la TB può ridurre la sintomatologia algica nonché facilitare le procedure igieniche.

Nella *distonia cervicale* la TB è considerata sicura ed efficace, ma è oggetto di controversie se le anomale posture del capo nella MP o nei Parkinsonismi siano dovute a distonia cervicale, alla rigidità oppure alla combinazione di più fattori. Ad esempio, il trattamento dell'antecollis, frequentemente associato a Atrofia Multisistemica (MSA) ha dato risultati contrastanti sia in termini di efficacia sia a causa dei frequenti e severi effetti collaterali (come la disfagia) mentre diverso è il caso del retrocollis, che sembra rispondere in modo soddisfacente all'infiltrazione dei muscoli posteriori del collo senza particolari effetti collaterali. Casi particolari sono le anomale *posture del tronco*, spesso riducibili se il paziente è coricato o se prova ad "arrampicarsi" con una mano sul muro ma sempre responsabili di dolori lombari acuti e/o cronici. L'eziologia e la fisiopatologia di tali posture è multifattoriale e non completamente nota in quanto solo alcuni casi sono stati ricondotti a possibile miosite o miopatia dei muscoli paraspinali; nei casi in cui all'EMG evidenzi un'iperattività del muscolo retto dell'addome, il trattamento con TB in questo muscolo può dare un beneficio per circa 3 mesi (Azher et al, 2005) senza effetti collaterali. Altri tentativi di infiltrare sotto guida ecografia il muscolo ileopsoas, al contrario non sono risultati efficaci (R. von Coelln et al, 2008).

Il trattamento del *freezing*, disabilitante disturbo che i pazienti descrivono come improvvisa difficoltà ad iniziare o proseguire soprattutto durante i cambi di dire-

zione o nell'attraversamento di spazi ristretti associati alla sensazione che i piedi "siano congelati a terra", appare veramente difficoltoso poichè il meccanismo non è completamente chiarito e la risposta alla terapia dopaminergica non sempre soddisfacente. Un possibile coinvolgimento di vie ed aree non dopaminergiche come il nucleo peduncolo pontino sono state recentemente ipotizzate. I dati inizialmente incoraggianti di una possibile efficacia della TB infiltrata nei muscoli del polpaccio hanno fatto supporre che il freezing rappresentasse un fenomeno distonia-like (task specifico e responsivo a particolari cues) associato ad una attivazione non sincrona dei muscoli degli arti inferiori. Successivi studi controllati in doppio cieco non hanno però confermato le osservazioni sull'efficacia della TB evidenziando al contrario un possibile aumento del rischio di cadute (Gurevich et al 2007).

Il *tremore parkinsoniano* è stato oggetto di studio e il 38 % di soggetti affetti da MP e tremore delle mani mostravano un significativo miglioramento di tale sintomo dopo TB. Una proposta è l'infiltrazione del muscolo bicipite, oltre ai muscoli flessori delle dita e del polso per il controllo del tremore con predominante componente di prono-supinazione. Se consideriamo il tremore che alcuni pazienti presentano a livello del capo, in uno studio open-label del 2006 (Schenider et al, 2006) viene proposta l'infiltrazione del muscolo massetere al fine di ridurre un tremore mandibolare, con risultati significativamente positivi, senza effetti collaterali e con un beneficio persistente per almeno 3-4 mesi.

La *scialorrea*, sintomo lamentato da circa il 75 % dei soggetti con MP è ritenuto uno dei sintomi socialmente più invalidanti; la produzione di saliva nei parkinsoniani appare ridotta rispetto ai controlli sani e non correlata alla severità della malattia; la scialorrea sembra invece da mettere in relazione ad una disregolazione della funzione salivare per un coinvolgimento dei gangli parasimpatici associato a difficoltà della deglutizione (legato sia ad una disfunzione del nucleo motore del vago, ad una degenerazione del plesso mioenterico dell'esofago ma anche alla postura flessa del capo). Recenti studi in doppio cieco controllati con placebo, hanno mostrato come l'infiltrazione di tossina botulinica nelle ghiandole parotidi e/o sottomandibolari per via ecografia possano significativamente ridurre la scialorrea (anche di più del 50%) minimizzando gli effetti collaterali quali disfagia e xerostomia, sia nei pazienti con MP sia nell'MSA (Mancini et al, 2003; Lagalla et al, 2006)

Anche se non esistono studi che dimostrino l'efficacia della TB nella *seborrea*, alcuni mostrano che essa ha un effetto positivo nel ridurre l'acne tramite un meccanismo inibitorio comedogenico: mediante l'interruzione della trasmissione colinergica tra terminazioni nervose autonome e ghiandole secretorie; se consideriamo

che la seborrea possa essere associata ad altri disturbi della pelle come l'acne volgare si potrebbe ipotizzare l'efficacia della TB anche nella seborrea.

L'*iperidrosi*, espressione della disautonomia della MP interessa circa il 64 % dei parkinsonismi; esso non appare correlato con la gravità di malattia ma è più frequentemente presente in fase OFF o in fase ON con discinesie. Non ci sono studi specifici nella MP, ma studi sull'iperidrosi essenziale (che interessa circa il 2.5% della popolazione) mostrano una buona efficacia della TB nelle iperidrosi focali. La TB nell'iperidrosi ascellare viene considerato un trattamento raccomandato (livello A di raccomandazione). Resta da valutare l'efficacia e gli effetti collaterali nelle forme non focali (come nei pazienti con MP).

Recentemente la TB è stata utilizzata nei *disturbi genito-urinari* allo scopo di migliorare la capacità vescicale e ridurre l'urgenza e l'incontinenza da urgenza nei paziente con iperattività detrusoriale neurogena. Recenti dati concludono che tale trattamento è una valida opzione terapeutica (livello di evidenza A).

Il meccanismo alla base della stipsi nella MP è solo parzialmente chiarito e attualmente si considera possa essere relato sia ad un rallentato transito intestinale sia a disfunzioni ano-rettali ("sindrome dell'outlet") legati al coinvolgimento del plesso mioenterico intestinale. La stipsi legata ad una ostruzione funzionale dell'outlet pelvico dovuto a contrazione paradossale del muscolo sfintere striato durante la defecazione è considerata una forma di distonia focale, responsiva alla TB.

Alcuni studi open-label in pazienti con stipsi "outlet-type" infiltrati nel muscolo puborettale con 100 U di tossina, sotto guida ecografia evidenziano un beneficio documentabile alla manometria anorettale, per almeno 2 mesi dal trattamento (Cadeddu et al., 2005) con però possibili effetti collaterali quali incontinenza fecale.

L'*acalasia* documentata in un relativamente basso numero di parkinsonismi caratterizzata da contrazioni ripetitive spontanee del tratto prossimale e del mancato rilasciamento del sfintere esofageo inferiore (SEI) durante la deglutizione può essere trattata con beneficio con infiltrazione dello (SEI)

La *disfagia*, legata sia ad una disfunzione del nucleo motore del vago, ad una degenerazione del plesso mioenterico dell'esofago ma anche alla postura flessa del capo può essere caratterizzata da alterazione della fase orale e faringea della deglutizione e/o da iperattività tonica del muscolo crico-faringei. Compare in fase avanzata nella Malattia di Parkinson e precocemente nei parkinsonismi, è responsabile di calo ponderale per ridotto apporto alimentare, e di elevato rischio di insorgenza di complicanze polmonari "ab ingestis" e in casi con documentata iperattività del muscolo cricofaringeo può essere tratta con TB sotto guida EMG (Alfonsi E et al, 2003)

Table 1. Tossina Botulinica e trattamento dei sintomi associati a Malattia di Parkinson

<p>DISTONIA</p> <ul style="list-style-type: none">- Blefarospamo e aprassia palpebrale- Bruxismo- Distonie levodopa-relate- Distonia cervicale (antecollis)- Camptocormia <p>TREMORE</p> <p>RIGIDITÀ (dolore delle spalle)</p> <p>FREEZING del cammino</p> <p>SCIALORREA</p> <p>DISFAGIA (acalasia)</p> <p>SEBORREA</p> <p>IPERIDROSI</p> <p>IPERATTIVITÀ VESCICALE</p> <p>STIPSI</p>

(*Modif da:* J Jankovic, Toxicon 2009)

BIBLIOGRAFIA

1. Alfonsi E, Pacchetti C, Mancini F, et al. Studio elettrofisiologico delle fasi orale e faringea della deglutizione nella Malattia di Parkinson e nell'Atrofia Multisistemica. *Comunicazione orale LIMPE, Montesilvano (Pescara)* • 19 / 21 Novembre 2003)
2. Cadeddu, A.R. Bentivoglio, F. Brandara, G. Marniga, G. Brisinda and G. Maria, Outlet type constipation in Parkinson's disease: results of botulinum toxin treatment, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 22 (2005), pp. 997–1003.
3. T. Gurevich, C. Peretz, O. Moore, N. Weizmann and N. Giladi, The effect of injecting botulinum toxin type A into the calf muscles on freezing of gait in Parkinson's disease: a double blind placebo-controlled pilot study, *Mov. Disord.* 22 (2007), pp. 880–883.
4. Jankovic and R. Tintner, Dystonia and parkinsonism, *Parkinsonism Relat. Disord.* 8 (2001), pp. 109–121.
5. G. Lagalla, M. Millevolte, M. Capecci, L. Provinciali and M.G. Ceravolo, Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study, *Mov. Disord.* 21 (2006), pp. 704–707.
6. Mancini, R. Zangaglia, S. Cristina, M.G. Sommaruga, E. Martignoni, G. Nappi and C. Pacchetti, 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.* 18 (2003), pp. 685–688.
7. C. Pacchetti, G. Albani, E. Martignoni, L. Godi, E. Alfonsi and G. Nappi, "Off" painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum toxin, *Mov. Disord.* 10 (1995), pp. 333–336.
8. S.A. Schneider, M.J. Edwards, C. Cordivari, W.N. Macleod and K.P. Bhatia, Botulinum toxin A may be efficacious as treatment for jaw tremor in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 21 (2006), pp. 1722–1724.
9. D.M. Simpson, A. Blitzer, A. Brashear, C. Comella, R. Dubinsky, M. Hallett, J. Jankovic, B. Karp, C.L. Ludlow, J.M. Miyasaki, M. Naumann and Y. So, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology* 70 (2008), pp. 1699–1706.
10. R. von Coelln, A. Raible, T. Gasser and F. Asmus, Ultrasound-guided injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia, *Mov. Disord.* 23 (2008), pp. 889–892.

PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA: ASPETTI CLINICO-PATOLOGICI

Carlo Colosimo

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Sapienza Università di Roma

Corrispondenza:

Carlo Colosimo

Dipartimento di Scienze Neurologiche,

Viale dell'Università 30

I-00185 Rome, Italy

tel +39 06 4991-4511; fax +39 06 4991-4700

e-mail: carlo.colosimo@uniroma1.it

La Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP) è una malattia neurodegenerativa ad andamento progressivo che si manifesta con paralisi sopranucleare dello sguardo sul piano verticale, bradicinesia, rigidità assiale, instabilità posturale precoce con cadute a terra, paralisi pseudobulbare e demenza sottocorticale. Nel 1964 Steele, Richardson e Olszewski hanno descritto per primi la PSP come un'entità clinico-patologica distinta, ma è solo negli ultimi 10-15 anni che la PSP è stata meglio caratterizzata dal punto di vista biologico, neuropatologico e clinico.

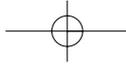
Due recenti studi epidemiologici nel Regno Unito hanno evidenziato un tasso di prevalenza tra 5,4 e 6,0 casi per 100.000 abitanti, con una età media di esordio di malattia tra 65 e 69 anni ed una durata media di malattia tra 4 e 5,5 anni (1). Finora non sono stati identificati chiari fattori di rischio o protettivi nei tre studi epidemiologici disponibili: il fumo, in particolare, non si è dimostrato essere un fattore protettivo, così come evidenziato nella malattia di Parkinson (2,3).

Un'associazione fra PSP e ipertensione arteriosa, descritta in uno studio svizzero su pazienti con diagnosi clinica di PSP, è stata successivamente rivalutata in 73 casi di PSP confermati anatomopatologicamente (4). Il 39,7% dei pazienti sono stati identificati come affetti da ipertensione alla prima visita; questa percentuale è aumentata fino al 57,5% all'ultima visita prima del decesso. Rispetto al gruppo di controllo (52,4% pazienti con ipertensione) non è stato perciò identificato un aumento della prevalenza della stessa nei pazienti con PSP (OR 0,60 CI 95% 0,20-1,76). Per questo motivo, l'ipertensione arteriosa non può essere considerata come un fattore associato alla PSP, sebbene sia noto come una malattia cerebrovascolare ischemica con interessamento dei gangli della base possa simulare clinicamente il quadro neurodegenerativo della PSP.

Neuropatologicamente la PSP è caratterizzata dalla presenza di accumuli neurofibrillari a livello dei gangli della base, troncoencefalo ed in altre regioni cerebrali. Queste alterazioni sono associate a perdita neuronale, gliosi e degenerazione neuronale granulovacuolare o degenerazione neuronale argirofila con rigonfiamento (5,6). La presenza di astrociti tau-positivi è anche suggestiva di PSP (7). Le alterazioni patologiche corticali sono variabili e meno importanti rispetto a quelle trovate nella demenza frontotemporale con parkinsonismo causato da alterazioni genetiche del cromosoma 17. Diversi gruppi di studio hanno dimostrato che i pazienti con la PSP, presentano con maggiore frequenza la ricorrenza di un allele (A0) di un introne polimorfico del gene della proteina tau (7); il significato di tale associazione resta ancora sconosciuto.

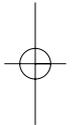
La diagnosi di PSP è agevole, quando la malattia si presenta nella sua forma tipica (8); sindromi clinicamente atipiche (forma parkinsoniana isolata con buona risposta alla levodopa, acinesia pura con freezing della marcia, sindrome corticobasale, demenza senza coinvolgimento motorio) possono però arrivare fino ad un 40% del totale di casi di diagnosi di PSP confermate post-mortem, non essendo state diagnosticate fino alla loro ultima valutazione neurologica. A conferma di tale osservazione, la maggior parte dei pazienti con PSP sono stati diagnosticati ex-novo durante diversi studi epidemiologici, suggerendo che la PSP è una patologia ancora relativamente sottostimata nella pratica clinica.

La diagnosi differenziale della PSP include altre condizioni con quadri clinici simili, le così dette sindromi pseudo-PSP (Tabella); quadri clinici d'esordio simili alla PSP si descrivono, infatti, in casi di malattia di Parkinson, atrofia multisistemica, degenerazione corticobasale, malattia da prioni, encefalopatia multifattoriale, malattia di Niemann-Pick tipo C, quadri infettivi (malattia di Whipple). Riguardo proprio alla malattia di Whipple, questa è una patologia infettiva sistemica ad andamento remittente, causata da un bacillo gram-positivo, il *Tropheryma Whippelii*, con un frequente coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale (SNC). I più importanti sintomi derivanti da un eventuale coinvolgimento del SNC sono un cambiamento delle abitudini di vita e del carattere, con alterazioni cognitive, disturbi dei movimenti oculari (paralisi verticale dello sguardo), mioclono, epilessia e segni cerebrali di tipo focale; i disturbi dei movimenti oculari sono spesso distinguibili da quelli osservati nella PSP, tuttavia in alcuni casi la diagnosi differenziale può essere difficoltosa. In questi casi è bene sottolineare come nella malattia di Whipple si osserva un rallentamento delle saccadi sull'asse verticale (con maggior coinvolgimento dello sguardo verso l'alto che verso il basso) e, inoltre, movimenti pendolari di vergenza degli occhi con concomitante contrazione dei muscoli masticatori. Questo quadro, denominato mioritmia oculomasticatoria, rappresenta un disturbo del movimento distinto che è stato riconosciuto soltanto nella malattia di Whipple. Poiché la malattia di Whipple rappresenta una condizione curabile, una corretta diagnosi differenziale tra



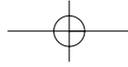
questa e la PSP è importante per le sue implicazioni terapeutiche e quindi per la prognosi quoad vitam (9).

Purtroppo, a dispetto dei recenti progressi nello studio clinico e neuropatologico della PSP, questa rimane ancora una diagnosi di malattia con una prognosi grave e con sola possibilità di terapie sintomatiche e palliative. Sarà quindi necessario effettuare degli studi mirati alla valutazione del ruolo di nuovi farmaci sintomatici e di farmaci a possibile azione neuroprotettiva. A tale riguardo è stato di recente completato un ampio studio Europeo di fase III con il riluzolo (10), i cui risultati sono stati purtroppo negativi. Un piccolo studio pilota effettuato in Germania con il coenzima Q10, ha invece dato indicazioni positive (11), che dovranno però essere confermate in uno studio più ampio e di più lunga durata, che è stato già pianificato.



BIBLIOGRAFIA

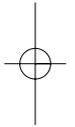
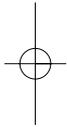
1. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA (1997). Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* **49**:1284-1288.
2. Davis PH, Golbe LI, Duvoisin RC, Schoenberg BS (1988). Risk factors for progressive supranuclear palsy. *Neurology* **38**:1546-1552.
3. Vanacore N, V. Bonifati, G. Fabbrini, C. Colosimo, Marconi R, Nicholl D, Bonuccelli U, Stocchi F, Lamberti P, Volpe G, De Michele G, Iavarone I, Bennett P, Vieregge P, Meco G (2000). Smoking habits in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Neurology*, **54**:114-119.
4. Colosimo C, Osaki Y, Vanacore N, Lees AJ (2003). Lack of association between progressive supranuclear palsy and arterial hypertension: a clinico-pathological study. *Movement Disorders*; **18**:694-697.
5. Birdi S, Rajput AH, Fenton M, Donat JR, Rozdilsky B, Robinson C, Macaulay R, George D (2002). Progressive supranuclear palsy diagnosis and confounding features: report on 16 autopsied cases. *Movement Disorders* **17**:1255-1264.
6. Litvan I, Mangone CA, McKee A, Verny M, Parsa A, Jellinger K, D'Olhaberriague L, Chaudhuri KR, Pearce RK (1996). Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **60**:615-620.
7. Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D, Chen X, Wiederholt W, Hansen L, Masliah E, Thal LJ, Katzman R, Xia Y, Saitoh T (1997). Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Annals of Neurology* **41**:277-281.
8. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin EC, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS (1996). Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* **47**:1-9.
9. Pezzella F., Paglia MG, Colosimo C (2004). Cerebrospinal fluid analysis for Whipple's disease in patients with progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders*; **19**:220-222.
10. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN; NNIPPS Study Group (2009). Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain*; **132**:156-171. Epub 2008 Nov 23.
11. Stamelou M, Reuss A, Pilatus U, Magerkurth J, Niklowitz P, Eggert KM, Krisp A, Menke T, Schade-Brittinger C, Oertel WH, Höglinger GU (2008). Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Movement Disorders*; **23**:942-949.



Tabella

Cause di paralisi supranucleare verticale dello sguardo

- Paralisi sopranucleare progressiva
- Degenerazione corticobasale
- Demenza fronto-temporale con parkinsonismo legata al cromosoma 17
- Malattia da prioni (Creutzfeld-Jakob)
- Atassie cerebellari autosomiche dominanti (particolarmente SCA-2 e SCA-7)
- Malattia di Whipple
- Malattia di Niemann-Pick tipo C
- Pseudo-parkinsonismo vascolare
- Sindromi compressive del mesencefalo (s. di Parinaud), es. da pinealoma, glioma
- Neurosifilide
- Malattie mitocondriali



LA PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA: BASI BIOLOGICO-MOLECOLARI

Monica Di Luca, Barbara Borroni, Alessandro Padovani

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e
Università degli studi di Brescia, Clinica Neurologica

La Paralisi Soprannucleare progressiva (PSP), descritta come entità clinico patologica nel 1963 da J Clifford Richardson (1) e' caratterizzata dal punto di vista neuropatologico da gliosi e accumulo di grovigli neurofibrillari con aggregati intracellulari di proteina nella forma iperfosforilata principalmente nella sostanza nigra, nello striato, nel pallido ma che si riscontrano anche nelle cellule gliali. Queste caratteristiche neuropatologiche suggeriscono un ruolo primario di una disfunzionalità della proteina tau nella patogenesi della Paralisi Soprannucleare Progressiva e hanno contribuito alla definizione di PSP come tauopatia. Le caratteristiche biochimiche e strutturali degli aggregati di proteina tau nel parenchima cerebrale di pazienti affetti da PSP sono tuttavia simili a quelle identificabili in altre patologie neurodegenerative caratterizzate da demenza e alterazioni motorie quali la degenerazione cortico basale (CBD) (2-3).

La proteina tau appartiene alla famiglia delle microtubule associated proteins (MAP); è espressa prevalentemente a livello neuronale dove regola l'assemblaggio dei microtubuli e la loro stabilità. Inoltre in neuroni maturi la proteina tau è presente principalmente nell'assone e in minor parte nella zona somatodendritica, a differenza delle altre proteine della famiglia delle MAPs che si localizzano prevalentemente nel dendrite. Questa sua peculiare localizzazione definisce anche la sua funzione nell'organizzazione e stabilizzazione dei microtubuli: queste strutture assonali sono fortemente dinamiche, devono supportare rapide modificazioni della struttura neuronale e garantire la polarità neuronale, la crescita e il trasporto assonale. Sia la dinamicità dei microtubuli che la loro capacità di regolare e definire il trasporto assonale è regolata dalle proteine della famiglia delle MAP ed in particolare della proteina tau (4). In neuroni maturi sono presenti ed espresse sei differenti isoforme della proteina, derivanti da splicing di un singolo gene (MAPT gene, microtubule associated tau) localizzato sul cromosoma 17. Le sei forme di tau contengono un numero variabile, tre - (3R) o 4 (4R), di repeats dei domini in grado di legare i microtubuli o alternativamente differiscono per la presenza o assenza di inserti di 29 amino acidi o 59 amino acidi nel dominio N-terminale della proteina. Processi di fosforilazione nella regione che lega i microtubuli sono in grado di regolare l'interazione tau-microtubuli determinando un distacco della proteina tau da queste strutture (5) Nel parenchima di soggetti affetti da PSP è possibile identificare principalmente isoforme di tau 4R, aggregati che si ritrovano anche come caratteristica mole-

colare principale della degenerazione cortico-basale, anche se differenze biochimiche più sottili quali alterazione dei processi proteolitici della proteina o dei suoi meccanismi di fosforilazione potrebbero essere indicative dell'una o dell'altra tauopatia. A testimonianza di possibili differenze biologico- molecolari tra PSP e CBD, studi di immunoblot condotti su parenchima di pazienti affetti da PSP e CBD hanno rivelato la presenza di tre forme della proteina tau espressa, in particolare una tripla a peso molecolare 72, 68 e 62 kDa. In aggiunta a queste forme nel parenchima di soggetti affetti da CBD è possibile ritrovare una forma di tau a più basso peso molecolare, 42 kDa, mentre nei soggetti affetti da PSP diventa predominante una forma di tau a 37 kDa (6).

Le due tauopatie condividono anche un background genetico. Infatti, recenti studi condotti sul gene della proteina tau hanno rivelato la presenza di due aplotipi genetici, denominati H1 e H2. In soggetti sani circa il 50-70% della popolazione è omozigote per H1 (H1/H1); la Paralisi Soprannucleare Progressiva si associa fortemente all'aplotipo tau H1, in quanto è stato riportato che il genotipo H1/H1 è presente nel 90% dei casi (7). Del 10% rimanente di paziente PSP, la maggioranza presenta un genotipo H1/H2 mentre il genotipo H2/H2 è estremamente raro in questi pazienti. Rimane una questione aperta definire se il genotipo H1/H1 implichi un rischio aumentato per la patologia o se il genotipo H2/H2 conferisca protezione.

La maggior parte dei casi di PSP è su base sporadica, anche se rare forme geneticamente determinate sono state riportate in letteratura. Tuttavia mutazioni del gene MAPT sono state descritte e comunemente associate a demenza frontotemporale con parkinsonismo (FTDP-17); in questi casi la presentazione clinica e patologica di questi parkinsonismi può essere indistinguibile da una paralisi soprannucleare progressiva.

La possibilità di identificare caratteristiche biochimico molecolari della proteina tau, quali differenze nel taglio proteolitico o nello stato di fosforilazione, che possano differire tra PSP e altre tauopatie appare particolarmente importante quindi non solo per consentire una più approfondita conoscenza della patogenesi molecolare della malattia ma anche per fornire strumenti diagnostico-molecolari che possano coadiuvare una diagnosi differenziale.

Un approccio promettente è quello di misurare livelli di tau e di tau nel suo stato di fosforilazione (phospho tau) del liquido cerebrospinale (CSF) di pazienti affetti da diverse tauopatie. Infatti è ampiamente descritta in letteratura la possibilità di dosare con diverse metodologie biochimiche i livelli di frammenti tau derivanti dal taglio proteolitico della proteina tau nel CSF di pazienti affetti da diverse malattie neurodegenerative. Tuttavia la misura di tau/phosphotau in CSF non ha condotto a risultati significativi che possano consentire una analisi differenziale delle diverse tauopatie. Recentemente il nostro laboratorio ha messo a punto una metodologia biochimica in grado di distinguere diverse forme di tau in CSF di pazienti affetti da tauopatie. In

particolare e' stato standardizzato un protocollo di immunoprecipitazione quantitativa attraverso il quale diverse forme di tau presenti nel CSF vengono in primo momento riconosciute e precipitate con un anticorpo specifico rivolto verso la regione N terminale della proteina e successivamente diversi frammenti immunoprecipitati riconosciuti con un secondo anticorpo (Fig. 1).

Questo approccio ha permesso di riconoscere nel CSF di pazienti affetti da diverse taupatie due maggiori forme di tau: una forma a più alto peso molecolare, 55 kDa, corrispondente alla forma full-length della proteina e una forma a più basso peso molecolare (33 kDa) corrispondente ad un frammento proteolitico della proteina. Quest'ultima è risultato essere una forma troncata mancante della regione C-terminale di tau.

Gli stessi frammenti possono essere identificati nel parenchima cerebrale (Borroni et al, 2009).

Utilizzando questo approccio biochimico per l'analisi delle diverse forme di tau in CSF di soggetti affetti da diverse forme di taupatie abbiamo osservato che la forma a 33kDa e' diminuita in modo statisticamente significativo sol oin pazienti affetti da PSP e non da CBD o da altre forme di taupatie (8, 9).

BIBLIOGRAFIA

1. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J, Arch of Neurol 1964
2. Arai T, Ikeda K, Akiyama H et al, Ann Neurol 2004
3. Berry RW, Sweet AP, Clark FA, et al. J Neurocytol 2004
4. Kirschener M, Mitchison T, Cell 1986
5. Biernat J, Gustke N, Drewes G, Mandelkow EM, Mandelkow E, Neuron 1993
6. Arai T, Ikeda K, Akiyama H et al, Neuroreport 2001
7. Houlden H, Baker K, Morris HR et al, Neurology 2001
8. Borroni B, Malinverno M, Gardoni F et al, Neurology 2008
9. Borroni B, Gardoni F, Parnetti L et al, Neurobiol of Diseases 2009

FISIOPATOLOGIA DELLA PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA

Matteo Bologna

La paralisi sopranucleare progressiva (PSP) è un disordine neurodegenerativo progressivo caratterizzato da una prognosi inevitabilmente sfavorevole. Dal punto di vista clinico la PSP si presenta come una sindrome eterogenea contraddistinta da parkinsonismo scarsamente responsivo alla levodopa, rigidità prevalentemente assiale, paralisi sopranucleare di sguardo e altri disturbi della oculomozione, instabilità posturale precoce, disturbi cognitivo-comportamentali, paralisi pseudobulbare ecc. Sulla base di evidenze clinico-patologiche è stata proposta una sotto-classificazione della PSP in Sindrome di Richardson (RS), PSP-parkinsonismo (PSP-P) e acinesia pura con *freezing* della deambulazione (PAGF) (Williams e coll., 2008). Recentemente è stato inoltre individuato un fenotipo clinico di PSP caratterizzato da una sintomatologia cerebellare (Kanazawa e coll., 2009).

Il quadro clinico eterogeneo della PSP riflette la abnorme deposizione di grovigli neurofibrillari, costituiti da frammenti iperfosforilati di proteina Tau, a più livelli del sistema nervoso centrale, ovvero in strutture corticali, sottocorticali e cerebellari e la disfunzione di sistemi neurotrasmettitoriali dopaminergici, colinergici e, sebbene in misura minore, serotoninergici (Daniel e coll., 1995). La Tau è una proteina associata ai microtubuli che interviene nel trasporto assonale, nella stabilizzazione dei microtubuli stessi e nel mantenimento della morfologia neuronale. I meccanismi molecolari che comportano la perdita di affinità della Tau per i microtubuli e che ne determinano la iperfosforilazione e l'accumulo intracellulare sono ancora poco chiari. Restano inoltre da chiarire i meccanismi molecolari innescati dall'accumulo di proteina Tau a livello intracellulare che portano inevitabilmente alla degenerazione neuronale.

A livello corticale la PSP si caratterizza prevalentemente per la degenerazione dei lobi frontali (in particolare del giro de cingolo e delle aree fronto-mesiali, dei giri frontali superiore e medio e del giro precentrale), dei lobi parietali (a livello del giro postcentrale e del lobulo parietale superiore) e della formazione dell'ippocampo, con relativo risparmio dei lobi temporali e occipitali (Daniel e coll., 2005). Studi neurofisiologici basati sull'impiego delle tecniche di stimolazione magnetica transcranica (TMS) hanno messo in evidenza un quadro caratterizzato da una aumentata eccitabilità corticospinale e transcallosale e da un ridotta inibizione intracorticale. Le suddette alterazioni osservate mediante TMS non sono tuttavia specifiche per PSP essendo state riscontrate, in parte, anche nella malattia di Parkinson e nella Atrofia Multisistemica (Kühn et al., 2004). Al contrario l'inibizione afferente a breve latenza, parametro indicativo della funzionalità di circuiti intracorticali colli-

nergici (*short-term afferent inhibition* – SAI) è risultata normale nella PSP e alterata nella malattia di Parkinson (Nardone e coll., 2005). Si ritiene che il caratteristico *pattern* di degenerazione corticale che contraddistingue la PSP contribuisca a determinare un alterato controllo della motricità globale nonché dei movimenti oculari saccadici e di inseguimento lento (Pinkhardt e coll., 2008) e dei movimenti palpebrali d'ammiccamento volontario e spontaneo (Bologna e coll., 2009) in aggiunta ad una serie di disfunzioni cognitive e comportamentali. È stato osservato che la misurazione della velocità dei movimenti oculari saccadici o di inseguimento lento mediante video-oculografia o dei movimenti palpebrali d'ammiccamento (volontari o spontanei) mediante metodiche cinematiche, nonché lo studio mediante TMS della SAI potrebbero contribuire alla diagnosi differenziale tra PSP e malattia di Parkinson (Nardone e coll., 2005; Pinkhardt e coll., 2008; Bologna e coll., 2009). I meccanismi fisiopatologici innescati dalla disfunzione corticale nella PSP sono tuttavia, in parte, secondari alla marcata degenerazione di numerose strutture nucleo-basali fortemente interconnesse con la corteccia cerebrale attraverso cinque principali circuiti cortico-nucleobasali. Oltre alle sfavorevoli ripercussioni sulla funzionalità corticale, la degenerazione delle suddette strutture nucleo-basali innesca, *per se*, ulteriori e complessi meccanismi fisiopatologici. La significativa degenerazione della sostanza nera, dello striato, del pallido e del nucleo subtalamico, e la relativa alterazione dei sistemi dopaminergici e colinergici connessi a queste strutture determinano le principali disfunzioni motorie (bradicinesia, rigidità, tremore ecc.) di tipo parkinsoniano. L'alterazione della neurotrasmissione colinergica determina prevalentemente instabilità posturale e deficit cognitivi. La disfunzione della neurotrasmissione colinergica che caratterizza la PSP dipende non solo dalla degenerazione degli interneuroni striatali ma anche dalla degenerazione dei principali nuclei colinergici tra cui il nucleo peduncolopontino e il nucleo basale di Meynert. L'alterato *drive* nucleo-basale determina inoltre a livello troncale un aspecifico aumento di eccitabilità, come testimoniato dallo studio del ciclo di recupero della componente R2 del riflesso trigeminale d'ammiccamento (Valls-Sole e coll., 1992; Bologna e coll., 2009).

La PSP si caratterizza inoltre per la degenerazione di numerose strutture tronco-encefaliche ed in particolare dei nuclei mesencefalici (Daniel e coll., 1995), ciò si traduce clinicamente in alterazioni riguardanti prevalentemente la motilità oculare, tra cui la paralisi sopranucleare di sguardo per i movimenti di verticalità ecc. Studi neurofisiologici hanno messo in evidenza disfunzioni primitive dei circuiti troncali in pazienti affetti da PSP, tra cui, ad esempio, l'assenza del riflesso d'ammiccamento da stimolazione elettrica del nervo mediano (Valls-Solé e coll., 1997) o l'assenza dei riflessi trigemino-cervicali (Bartolo e coll., 2008). Si ritiene che il riflesso d'ammiccamento in risposta alla stimolazione elettrica del nervo mediano rappresenti una reazione di soprassalto (*startle reaction*) alla stimolazione somestetica e che, in analogia alla *startle reaction* evocata da stimolazione acustica, la suddetta

risposta sia mediata dai nuclei della formazione reticolare pontina. Lo studio del riflesso trigeminale d'ammiccamento, effettuato mediante metodiche elettromiografiche é al contrario risultato normale nella PSP (Valls-Solé e coll., 1997). Lo studio cinematico del riflesso trigeminale d'ammiccamento ha permesso di confermare l'assenza di significative alterazioni relative alla fase di chiusura di questo movimento riflesso (che corrisponde alla componente R2 studiata mediante metodiche elettromiografiche). L'analisi cinematica del riflesso trigeminale d'ammiccamento in pazienti affetti da PSP ha tuttavia permesso di individuare alterazioni relative alla fase di apertura di questo movimento, riconducibili verosimilmente ad una eccessiva inibizione del muscolo elevatore della palpebra superiore mediata dalla degenerazione della sostanza grigia periacqueduttale. La suddetta analisi ha inoltre permesso di individuare un' aumentata durata della pausa tra i movimenti riflessi di chiusura ed apertura palpebrale che compongono il riflesso trigeminale d'ammiccamento, verosimilmente riconducibile alla disfunzione dei meccanismi troncali preposti all'innervazione reciproca dei muscoli orbicolare dell'occhio ed elevatore della palpebra superiore. E' stata inoltre osservata una correlazione diretta tra la durata della pausa dei movimenti riflessi di chiusura ed apertura e la severità di malattia, valutata clinicamente; ciò suggerisce che il suddetto parametro potrebbe rappresentare un valido indicatore della progressione di PSP (Bologna e coll., 2009). Come accennato precedentemente, in corso di PSP si osserva una significativa degenerazione dei neuroni colinergici della formazione reticolare pontina; ciò determina una abnorme diminuzione, e in alcuni casi l'assenza, della *startle reaction* evocata da stimoli acustici. In pazienti affetti da malattia di Parkinson al contrario la *startle reaction* é normale sia per quanto riguarda il *pattern* di reclutamento muscolare che l'ampiezza delle risposte elettromiografiche evocate dalla stimolazione acustica che tuttavia risultano di latenza aumentata (Williams e coll., 2008). Nonostante le suddette evidenze sperimentali é stata recentemente dimostrata una limitata utilità dello studio della *startle reaction* nella diagnosi differenziale tra PSP e malattia di Parkinson (Williams e coll., 2008).

A livello cerebellare, i processi degenerativi che caratterizzano la PSP riguardano prevalentemente il nucleo dentato e il peduncolo cerebellare superiore (Daniel e coll., 2005). Come accennato precedentemente, a sostegno di un ruolo centrale del cervelletto nella fisiopatologia della PSP vi sono inoltre recenti evidenze clinicopatologiche che hanno permesso di individuare una variante fenotipica della PSP, caratterizzata da una sintomatologia prevalentemente cerebellare (Kanazawa e coll., 2009). Inoltre, studi neurofisiologici hanno dimostrato, in pazienti affetti da PSP, un alterato condizionamento classico del riflesso d'ammiccamento che, per essere normalmente evocato, presuppone appunto l'integrità delle suddette strutture cerebellari (Sommer e coll., 2001). Da sottolineare che il condizionamento classico del riflesso d'ammiccamento risulta normale in pazienti affetti da malattia di Parkinson; è pertanto probabile che il suo studio possa rivelarsi potenzialmente utile nella dia-

gnosi differenziale tra PSP, malattia di Parkinson ed eventualmente altri parkinsonismi atipici (Sommer e coll., 2001). La degenerazione del nucleo dentato e del peduncolo cerebellare superiore che caratterizza la PSP potrebbe inoltre contribuire a determinare una eccessiva inibizione del muscolo elevatore della palpebra superiore e pertanto delle caratteristiche cinematiche della fase di apertura del riflesso trigeminale d'ammiccamento citate precedentemente; esistono infatti evidenze sperimentali, ottenute in modelli animali, che dimostrano un significativo ruolo del cervello nel modulare l'eccitabilità del riflesso trigeminale d'ammiccamento (Bologna e coll., 2009).

Ad oggi la principale problematica che concerne gli studi sulla fisiopatologia della PSP riguarda prevalentemente la difficoltà a formulare una diagnosi precoce e certa di questa patologia. La diagnosi clinica di PSP si fonda infatti sui criteri stabiliti dal National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society for PSP (NINDS-SPSP). Nonostante ciò la PSP viene correttamente diagnosticata solo nel 50-75% dei casi, entro tre anni dall'esordio della sintomatologia e ad oggi una diagnosi certa di questa patologia può essere formulata solo a seguito di un esame anatomopatologico. Ciò può complicare la possibilità di effettuare studi fisiopatologici nelle fasi iniziali del decorso della PSP ed inoltre comporta il rischio di includere nei suddetti studi fisiopatologici pazienti affetti da malattia di Parkinson o altri parkinsonismi atipici erroneamente diagnosticati per PSP. Inoltre il decorso relativamente rapido della PSP, e le condizioni particolarmente severe che contraddistinguono le fasi avanzate di questa patologia, rendono difficile effettuare studi longitudinali, sui medesimi pazienti, per valutare l'evoluzione nel tempo delle principali alterazioni fisiopatologiche.

In conclusione numerosi studi basati su metodiche sperimentali diverse hanno contribuito al chiarimento di parte dei complessi meccanismi fisiopatologici alla base della PSP e dei segni e sintomi che la caratterizzano. Al di là delle pure finalità conoscitive, il chiarimento dei meccanismi fisiopatologici della PSP potrebbe consentire l'individuazione di alterazioni distintive di questa patologia e pertanto rivelarsi utile nella pratica clinica per un corretto e precoce inquadramento diagnostico della PSP e per la diagnosi differenziale con la malattia di Parkinson o altri parkinsonismi atipici. La caratterizzazione fisiopatologica della PSP potrebbe infine favorire l'individuazione di nuove ed efficaci strategie terapeutiche per questa patologia. Infine i suddetti studi potrebbero consentire l'individuazione di indicatori della progressione della PSP potenzialmente utili ai fini della valutazione dell'efficacia di interventi terapeutici finalizzati a modificare il decorso di questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

- Bartolo M, Serrao M, Perrotta A, Tassorelli C, Sandrini G, Pierelli F. Lack of trigemino-cervical reflexes in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 2008;23:1475-9.
- Bologna M, Agostino R, Gregori B, Belvisi D, Ottaviani D, Colosimo C, Fabbrini G, Berardelli A. Voluntary, spontaneous and reflex blinking in patients with clinically probable progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2009;132:502-10.
- Daniel SE, de Bruin VM, Lees AJ. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal. *Brain.* 1995;118:759-70.
- Kanazawa M, Shimohata T, Toyoshima Y, Tada M, Kakita A, Morita T, Ozawa T, Takahashi H, Nishizawa M. Cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy: A clinicopathological study. *Mov Disord.* 2009 [Epub ahead of print].
- Kühn AA, Grosse P, Holtz K, Brown P, Meyer BU, Kupsch A. Patterns of abnormal motor cortex excitability in atypical parkinsonian syndromes. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:1786-95.
- Nardone R, Florio I, Lochner P, Tezzon F. Cholinergic cortical circuits in Parkinson's disease and in progressive supranuclear palsy: a transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res.* 2005;163:128-31.
- Pinkhardt EH, Jürgens R, Becker W, Valdarno F, Ludolph AC, Kassubek J. Differential diagnostic value of eye movement recording in PSP-parkinsonism, Richardson's syndrome, and idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol.* 2008;255:1916-25.
- Sommer M, Grafman J, Litvan I, Hallett M. Impairment of Eyeblink Classical Conditioning in Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord.* 2001;16:240-51.
- Valls-Solè J, Valldeoriola F, Tolosa E and Marti MJ. Distinctive abnormalities of facial reflexes in patients with progressive supranuclear palsy. *Brain* 1997; 120: 1877-1883.
- Williams DR, Doyle LM, Lees AJ, Brown P. The auditory startle response in parkinsonism may reveal the extent but not type of pathology. *J Neurol.* 2008;255:628-32.



COMUNICAZIONI ORALI LIBERE

SONO REVERSIBILI LE DISFUNZIONI VALVOLARI CARDIACHE ASSOCIATE AI DOPAMINOAGONISTI ERGOT- DERIVATI NEI PAZIENTI CON MORBO DI PARKINSON? DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO DI FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE

A. Negrotti, W. Serra §, M. Angelini, E. Marchesi, S. Calzetti

Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Neurologia, Università di Parma e § Dipartimento Cardiopolmonare, Unità di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Un'ampia letteratura ha documentato negli ultimi anni anomalie mono- o multivalvolari di tipo restrittivo a livello cardiaco associate al trattamento cronico con farmaci dopamino (DA)agonisti ergot-derivati, quali pergolide e cabergolina, in pazienti con morbo di Parkinson (MP). Mentre la patogenesi di tali valvulopatie sembra attribuibile alla proprietà di tali farmaci di attivare il sottotipo recettoriale 5HT_{2B} piuttosto che ad un "effetto di classe", finora risultano essere poco noti altri aspetti, fra i quali la totale o almeno parziale reversibilità della disfunzione valvolare dopo interruzione dei farmaci coinvolti.

Obiettivo

Scopo dello studio è stato verificare la potenziale reversibilità della disfunzione valvolare associata a tali farmaci a distanza di 24-36 mesi dalla loro sospensione e sostituzione con DAagonisti non-ergot a dosaggio equivalente.

Pazienti e metodo

Sono stati inclusi nello studio 16 pazienti con MP, 9 maschi e 7 femmine, età media 66.6 anni \pm 9.3 DS, durata media di malattia 76.2 mesi \pm 47.2 DS e stadio di Hoehn & Yahr mod. da 2.5 e 4 (mediana 3). Nove pazienti erano in terapia cronica con pergolide per una durata mediana di 66.5 mesi (range 39-141), sei pazienti con cabergolina per una durata mediana di 28 mesi (range 3-39) ed un paziente aveva assunto pergolide per 39 mesi e cabergolina per i 9 mesi successivi. La dose media cumulativa di pergolide era di 4075 mg \pm 2549 DS, quella di cabergolina di 1688 mg \pm 1455 DS. La dose massima giornaliera raggiunta di pergolide e di cabergolina era di



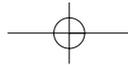
4.5 mg e di 4 mg, rispettivamente. A tutti i pazienti era stata riscontrata con esame ecocardiografico Doppler transtoracico la presenza di fibrosi dei lembi di almeno una valvola cardiaca, con (14 pazienti) o senza (2 pazienti) rigurgito mono- o multivalvolare, in corso di terapia cronica con uno dei due DAagonisti ergolinici, in assenza di altre cause note di valvulopatia. I parametri considerati per valutare la presenza e la severità della valvulopatia sono stati la presenza di fibrosi ed il grado di rigurgito valvolare (da I a IV) della valvola mitrale, aortica e tricuspide e la misura della cosiddetta "tenting area" e lo spessore dei lembi valvolari della mitrale secondario a fibrosi. In corso di terapia cronica con ergot-derivati si è osservato rigurgito mitralico in 14 pazienti (100%) (di grado I in 2, di grado II in 9 e di grado III in 3), rigurgito aortico in 7 pazienti (50%) (di grado I in 3, di grado II in 3 e di grado III in 1) e rigurgito tricuspidalico di grado I in 1 paziente (7.1%). In 7 pazienti il rigurgito riguardava una valvola, in 6 pazienti due valvole ed in 1 solo paziente tre le valvole.

Risultati

A 24-36 mesi dalla sospensione dei DA agonisti ergot il quadro ecocardiografico è risultato migliorato, in termini di riduzione/scomparsa di rigurgito almeno monovalvolare in 9 pazienti, stabile in 4 pazienti e peggiorato in 1 paziente. 10 pazienti erano in terapia cronica con un DAagonista non-ergot (5 pazienti con pramipexolo e 5 pazienti con ropinirolo) in associazione a l-dopa+IDDC e 4 pazienti erano in monoterapia con l-dopa+IDDC.

Conclusioni

I risultati preliminari di riduzione/scomparsa di rigurgito almeno monovalvolare in oltre il 60% dei pazienti confermano il verosimile rapporto di causa/effetto fra i DAagonisti ergot e le disfunzioni valvolari cardiache e la loro potenziale reversibilità. Nel paziente peggiorato si può al contrario ipotizzare la preesistenza di un processo degenerativo primario ad evoluzione progressiva a livello valvolare, su cui il DAagonista ergot può aver esercitato solo un transitorio effetto negativo, mentre incerta resta la interpretazione delle disfunzioni valvolari risultate stabili (periodo di sospensione troppo breve?).



STUDIO DELLA FUNZIONE IPOTALAMICA MEDIANTE TEST ALL'ARGININA NELLA COREA DI HUNTINGTON

C. Rinaldi¹, E. Salvatore¹, T. Tucci¹, L. Di Maio¹, C. Di Somma²,
S. Savastano², G. Lombardi², A. Filla¹, A. Colao², G. De Michele¹

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

² Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica. Università "Federico II" Napoli

Introduzione e obiettivi

La malattia di Huntington (MH) è una malattia ereditaria neurodegenerativa, caratterizzata da disturbi motori, cognitivi e psichiatrici. Studi recenti hanno dimostrato una precoce disfunzione ipotalamica nella MH. Allo scopo di dimostrare un'alterazione ipotalamica *in vivo*, abbiamo studiato la risposta del GH allo stimolo con arginina in una coorte di pazienti con MH. L'arginina è un aminoacido in grado di indurre il rilascio di GH, inibendo il rilascio di somatostatina a livello ipotalamico.

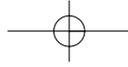
Materiali e metodi

Sono stati arruolati 17 pazienti, di età tra 18 e 70 anni, con diagnosi molecolare di MH, e altrettanti controlli di pari età, sesso e BMI. Soltanto due dei soggetti inclusi avevano assunto farmaci antidopaminergici nei 15 giorni prima del test. I prelievi per routine ematochimica ed il test all'arginina sono stati effettuati al mattino a digiuno.

Risultati

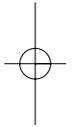
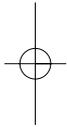
I pazienti hanno mostrato rispetto ai controlli più alti livelli plasmatici basali di GH ($p < 0.005$). Un picco di GH superiore a 1.4 ng/mL dopo infusione di arginina è stato riscontrato in tutti i controlli ($M \pm SD$: 16.6 mg/dL \pm 8.2) e in 9/17 pazienti (53%) ($M \pm SD$: 16.4 \pm 8.8). Nei restanti 8/17 (47%) la risposta del GH all'arginina è risultata piatta ($M \pm SD$: 0.6 mg/dL \pm 0.5). Rispetto ai pazienti con normale risposta, quelli con curva piatta hanno mostrato più elevati valori di BMI ($p < 0.05$) e TFC ($p < 0.05$), più alti livelli di insulina ($p < 0.001$) e colesterolo LDL ($p < 0.01$) e più bassi livelli di colesterolo HDL ($p < 0.01$).





Conclusioni

Circa il 50% dei pazienti ha mostrato una risposta piatta del GH allo stimolo con arginina. I due sottogruppi di pazienti hanno mostrato un differente profilo biochimico e funzionale. In particolare, i pazienti con curva piatta hanno mostrato un profilo metabolico di deficit di GH dell'adulto e un fenotipo clinico meno aggressivo.



LA STIMOLAZIONE DOPAMINERGICA CONTINUA CON DUODOPA COME TRATTAMENTO DEI DISORDINI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI

*M. Canesi**, *D. De Gaspari**, *F. Mancini#*, *A. Caporali#*, *F. Natuzzi**,
*A. Antonini**

* Centro Parkinson- Istituti Clinici di Perfezionamento - Milano

Unità di Neurologia - Istituto San Pio X - Milano

Introduzione: I disturbi del controllo degli impulsi (ICDs) quali il gioco d'azzardo compulsivo (CG), lo shopping compulsivo, l'ipersessualità e l'assunzione compulsiva di cibo sono ormai note complicazioni della malattia di Parkinson (MdP). I ICDs sono eventi avversi che si presentano in una fase precoce della MdP quando i dosaggi della terapia farmacologica antiparkinson sono considerati nel range di normalità. Sono stati individuati specifici fattori di rischio: sesso maschile, esordio di MdP in giovane età, storia personale o familiare di abuso di sostanze o di disturbo bipolare, tratto di personalità "novelty seeking" ed impulsività. Le strategie suggerite per il trattamento degli ICD sono l'individuazione delle persone a rischio, rendere consapevoli il paziente e caregiver della possibile comparsa di ICD; è ancora discussa la strategia chirurgica di neurostimolazione cerebrale profonda (DBS).

Obiettivi e Metodi: Riportiamo il caso di un uomo che ha presentato una storia di ICD durante il trattamento con terapia convenzionale per os e durante la terapia infusione con apomorfina e che in seguito al trattamento con duodopa in infusione continua ha presentato una progressiva remissione e poi scomparsa di questi eventi avversi.

Il paziente è un uomo di 51 anni con esordio di MdP all'età di 34 anni. Nessuna patologia di rilievo oltre alla MdP. Esordio della MdP: tremore di riposo alla mano sinistra. Dopo circa due anni viene fatta diagnosi di MdP ma il paziente non assume la terapia farmacologica prescritta e si cura con terapie "omeopatiche". Il paziente giunge alla nostra attenzione al 6° anno di MdP presentando tremore diffuso prevalente agli arti di sinistra, impaccio motorio, difficoltà di deambulazione con episodi di freezing della marcia e faticabilità. Scala HY=2. Non disturbi cognitivi. Il trattamento iniziale era con selegilina 5 mg e ropinirolo 21 mg die con parziale controllo della sintomatologia motoria. A 42 anni dopo l'introduzione di levodopa (500 mg die) ed inibitore COMT compaiono fluttuazioni motorie, con fasi off accompagnate da irritabilità, attacchi di panico e distonie dolorose, e lievi discinesie. Le fasi off vengono controllate da boli di apomorfina s.c. (2 mg x 2 vv die). Compare come complicazione non motoria compulsione per il gioco e per il cibo. A 47 anni il paziente inizia il trattamento infusione con apomorfina 5 mg ora per 12 ore die in associazione a levodopa 500 mg die (associata a I-COMT 1000 mg) e ropinirolo 7

mg sera. Scala HY =2 in on e =3 in off; UPDRS III = 20 in on = 34 in off. Le discinesie durano il 30% e le fasi off il 50% delle ore di veglia. Ai test NPS: non deficit cognitivi, sindrome depressiva con sintomi ipomaniacali. Riferiti ICD multipli (iperfagia, ipersessualità, gioco d'azzardo) ed allucinazioni (criticate). All'età di 50 anni inizia il trattamento infusionale con duodopa fino a : 4,4 ml ora dalle ore 8 alle ore 14 e 4,7 ml ora dalle ore 14 alle ore 22. Nessun'altra terapia dopaminergica è associata alla duodopa. Scala HY =2 in on e =3 in off; UPDRS III = 21 in on = 34 in off.

Risultati: Dopo 5 mesi di trattamento le discinesie e le fasi off durano meno del 20 % delle ore di veglia a fronte di dosaggi di levodopa equivalenti invariati. Persiste freezing della marcia durante i cambi di direzione ed all'avvio della deambulazione. Test NPS: non deficit cognitivi, sindrome depressiva lieve. Non più riferiti ICD.

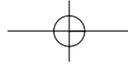
Conclusioni: La stimolazione dopaminergica continua ottenuta con l'infusione di duodopa può

rappresentare un'alternativa terapeutica alle strategie proposte per il controllo degli ICD.

La valutazione del distress del caregiver evidenzia un significativo miglioramento dei punteggi ottenuti sull'impatto sociale ma un peggioramento del disagio del rapporto col malato.

VALUTAZIONE DISTRESS CAREGIVER pre-post

PUNTEGGIO TOTALE:	32 - 33
DISAGIO DEL RAPPORTO COL MALATO:	5 - 11
COSTO EMOTIVO:	10 - 11
LE RICHIESTE DEL MALATO:	3 - 2
IMPATTO SULLA VITA SOCIALE:	7 - 3
IMPATTO SULLA VITA PRIVATA:	7 - 6



VALUTAZIONE DELLE SOGLIE TATTILI, DOLORIFICHE E DI TOLLERANZA DOLORIFICA NEL PAZIENTE PARKINSONIANO

*S. Zambito Marsala¹, R. Vitaliani², S. Recchia³, F. Fabris¹, C. Marchini¹,
A. Fiaschi³, G. Moretto³, B. Giometto², G. Defazio⁴, M. Tinazzi³*

¹ UO Neurologia, Belluno, Italy,

² UO Neurologia, Treviso, Italy,

³ Dipartimento di Scienze Neurologiche della Visione e UO Neurologia Borgo Trento, Verona, Italy,

⁴ Dipartimento di Neurologia, Università di Bari, Italy

Obiettivo dello studio:

valutare le soglie tattile, dolorifiche e di tolleranza al dolore nel paziente affetto da Malattia di Parkinson (PD).

Introduzione:

il dolore è riconosciuto come un sintomo non motorio della Malattia di Parkinson (PD) e coinvolge una percentuale di pazienti compresa tra il 40 e il 75%. I pazienti affetti da PD spesso presentano una sintomatologia dolorifica piuttosto variegata comunque classificabile come dolore correlato a distonia e non correlato a distonia. Il dolore presente in distretti corporei non correlato a distonia può presentarsi con caratteristiche semeiologiche di un dolore artralgico o crampiforme ed inoltre come un dolore neuropatico periferico o centrale (Goetz et al Pain in Parkinson's Disease Mov Disord 1986;181:45-49). Inoltre noi abbiamo riscontrato nei pazienti con emiparkinson un'anomalia congrua con il lato di lesione tramite i potenziali evocati laser, ciò rafforza l'ipotesi di un'alterazione della processazione dello stimolo nocicettivo (Tinazzi M, et al Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's Disease: a study with CO2 laser evoked potentials Pain 2008).

Pazienti e metodi:

una serie clinica di 78 pazienti consecutivi affetti da PD sono stati arruolati nello studio. 29 di questi erano senza dolore mentre 49 pazienti lamentavano un dolore artralgico, muscolare o neuropatico sviluppatosi dopo l'inizio della sintomatologia motoria parkinsoniana. Pazienti con cefalea o dolore cranio-facciale di altra natura, gravi patologie mediche concomitanti, deterioramento cognitivo, neuropatie perife-



riche, diabete mellito, stimolazione cerebrale profonda sono stati esclusi dallo studio. Tutti sono stati sottoposti a un esame obiettivo neurologico completo, la gravità dei sintomi extrapiramidali sono stati valutati tramite la scala III dell'UPDRS, la scala di Hohen e Yahr; la depressione è stata valutata tramite la Beck Depression Inventory scale; il dolore tramite la scala di VAS. Le soglie sono state valutate in tutti in pazienti in condizioni di OFF motorio dopo sospensione di ogni tipo di terapia antiparkinsoniana per un periodo di almeno 12 ore. Una serie di singoli impulsi elettrici di durata pari a 0.2 msec è stata applicata ai 4 arti tramite elettrodo ad anello al mignolo e all' alluce bilateralmente. L'intensità della corrente è stata così determinata: da un valore basale di 0.5 mA veniva gradualmente aumentata per ogni singolo impulso di 0.5 mA fino stabilire la soglia tattile, dolorifica e di intolleranza. I risultati così ottenuti sono stati confrontati con una popolazione normale di 51 soggetti sani di sesso e età eterogenea.

Risultati:

le soglie tattili nei pazienti parkinsoniani sono risultate sostanzialmente simili o solo di poco superiori rispetto al gruppo di controllo. Le soglie dolorifiche e di intolleranza invece si sono dimostrate nettamente inferiori nei pazienti con PD a differenza della popolazione di controllo. Non abbiamo riscontrato differenze significative tra pazienti con dolore correlato alla malattia di Parkinson (dolore neuropatico o muscolare), dolore non correlato al PD (dolore artralgico) e pazienti senza dolore. All'analisi statistica univariata abbiamo riscontrato una correlazione statistica significativa tra le soglie dolorifiche e di tolleranza e tutti gli items clinici considerati.

Conclusioni:

il dolore rappresenta un sintomo non motorio molto frequente nella Malattia di Parkinson. I nostri dati confermano la validità dei precedenti studi, fornendo anche una stima quantitativa del concetto di tolleranza al dolore, rafforzando quindi il dato di un alterato controllo della processazione dello stimolo nocicettivo nel paziente parkinsoniano.

MALATTIA DI PARKINSON STADIO INIZIALE: DATSCAN, SONOGRAFIA TRANSCRANICA, VALUTAZIONE CLINICA A CONFRONTO

*A. Thomas**, *G. Martino*^o, *D. Monaco**, *L. Marchionno*, *L. Bonanni*,
M.C. D'Amico, *G. Ausili Cefaro*^o, *M. Onofrij**

* Dipartimento di Oncologia e Neuroscienze, Clinica Neurologica Università "G.D'Annunzio" Chieti Pescara, Fondazione Università "G.D'Annunzio" Chieti-Pescara, U.O. di Radioterapia e Medicina Nucleare, Ospedale Clinicizzato SS. Annunziata, Chieti

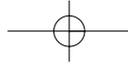
Metodi:

16 pazienti (5 f) età $53,8 \pm 5,6$ affetti da MdP idiomatico, Hoehn/Yahr I-II (media $1,4 \pm 0,4$) durata malattia di $3,3 \pm 0,9$ anni, UPDRS III $16,7 \pm 3,8$ sono stati sottoposti a (123)I-FP-CIT SPECT e Sonografia transcranica (TCS)- SPECT è stata effettuata con tecnica mediante gammacamera a doppia testa. Matrice 128X128, zoom 1,5; pixel 2,93mm; campionamento angolare 3° ; campionamento temporale 20'/frame; 120 frames totali: finestra energetica centrata su 159Kev +/-8%. Parametri di Ricostruzione; BFP: filtro di Butterworth di ordine 7 e soglia di frequenza 0,5: correzione per l'attenuazione metodo di Chang: riallineamento asse AC-PC o orbitomeatale, spessore slices trasassiale 5,96mm.

TCS permette la visualizzazione differenze significative nella ecogenicità della SN, in pazienti affetti da MdP. Si parla di ipo-o-iperecogenicità considerando l'area e grado d'intensità del segnale ecografico. Dimensioni $< 0,20\text{cm}^2$ sono classificate come normalmente ecogene, dimensioni $\geq 0,25\text{cm}^2$ come marcatamente iperecogene considerata patologica, correlati verosimilmente all'aumento di ferro nella SN. I pazienti sono stati messi a confronto con 7 controlli che erano matchati per età e sesso.

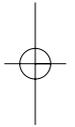
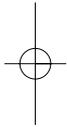
Results:

Nei controlli entrambi le tecniche usate non hanno evidenziato risultato patologico. Dimensioni ecogene normali in 10 lati $0,17 \pm 0,06$, e 16 lati iperecogeni con $0,33 \pm 0,06$ diametro solo un paziente (n°10) con segni parkinsoniani di tipo acinetico/rigido mostrava un esame normale. La SPECT mostra ridotto captazione striatale bilaterale in 11 pazienti, 4 pazienti hanno ridotta captazione solo al lato controlaterale al segno clinico e il n° 10 mostra segni di minimo di captazione ridotta striatale e putamiale bilaterale rispetto ai caudati combattibile con parkinsonismo atipico.



Discussion:

La hyperechogenicità della SN deve essere intesa come un marker precoce che esprime la predisposizione per la MdP e non come marker della gravità e progressione nel tempo. L'Uso della SPECT è utile per monitorizzare la progressione della malattia. Entrambi esami si completano e sono utili nella diagnosi differenziale con parkinsonismi atipici, soprattutto nello stadio iniziale della malattia.



DEEP BRAIN STIMULATION DEL NUCLEUS ACCUMBENS (NAC) NELLA SINDROME DI TOURETTE REFRATTARIA (rTS): CHIRURGIA DI SUPPORTO IN 4 PAZIENTI

D. Servello (1), M. Sassi (1), A. Brambilla (2), S. Defendi (2), M. Porta (2)

(1) Neurosurgical Division, Functional Neurosurgery Unit, IRCCS Galeazzi, Milan
(2) Movement Disorders and Tourette Center, IRCCS Galeazzi, Milan

Obiettivi:

verranno discussi gli effetti della DBS del Nucleo Accumbens in pazienti con Sindrome di Tourette, come trattamento personalizzato tenuto conto della fenomenologia clinica del paziente.

Introduzione:

I trattamenti invasivi per la sindrome di Gilles de la Tourette (TS) hanno evidenziato interessanti risultati riportati nella recente letteratura, e questa tecnica si sta proponendo come una promettente procedura terapeutica per quei pazienti che evidenziano un quadro clinico disabilitante, e che sono refrattari ai tentativi terapeutici conservativi.

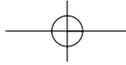
Vi sono in ogni caso importanti questioni ancora aperte circa il target da stimolare, e differenti nuclei sono oggetto di indagine.

Un aspetto fondamentale della questione riguarda la possibilità che le differenti manifestazioni cliniche della sindrome possano essere associate ad un target specifico. In questo senso la DBS per la Sindrome di Tourette potrebbe in futuro essere praticata utilizzando target specifici secondo le manifestazioni cliniche peculiari di ogni paziente.

Nella nostra esperienza i sintomi non motori non risultano adeguatamente trattati assumendo come target per la DBS le regioni talamiche.

Metodi:

i follow-up sui pazienti hanno dimostrato un non completo successo nel trattamento degli aspetti comportamentali della Sindrome di Tourette in risposta alla stimolazione talamica. Questi risultati sono stati interpretati come una indicazione ad una procedura di supporto applicando la DBS al Nucleo Accumbens.

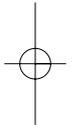
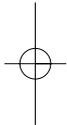
**Risultati:**

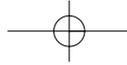
È stata preventivamente esplorata l'opzione di una "chirurgia di support" per quei pazienti con Tourette che evidenziavano una persistenza di tratti comportamentali Ossessivo-compulsivi anche dopo la DBS nel nucleo Ventrale-orale/centromediano parafasciolare del Talamo.

In seguito a due casi in cui il trattamento si è mostrato efficace, sono state praticate due ulteriori procedure: (Anterior Limb della Capsula interna plus nucleo Ventrale-orale/centromediano parafasciolare del Talamo. e Anterior Limb della capsula interna de novo) che sembrano evidenziare un lieve miglioramento sulla comorbidità ossessivo-compulsiva, benché il numero delle osservazioni sia evidentemente ridotto.

Conclusioni:

Gli effetti osservati targettando la parte anterior della capsula interna sembrano essere ridotti rispetto alle aspettative nel trattamento della Sindrome di Tourette.





DISFUNZIONE DEL LOBO FRONTALE NEI PARKINSONISMI: RISULTATI A 2 ANNI DELLO STUDIO PRIAMO

R. Marconi e Gruppo di Studio PRIAMO

Dipartimento di Neuroscienze Ospedale della Misericordia, Grosseto

Introduzione

I parkinsonismi sono caratterizzati da specifici pattern di lesioni neuronali responsabili di sindromi motorie spesso associate a deficit neuropsicologici di tipo frontale.

Obiettivi

Valutare in un ampio campione di pazienti Italiani affetti da Malattia di Parkinson (PD) e da altre forme di parkinsonismo l'evoluzione della disfunzione frontale in un periodo di 2 anni.

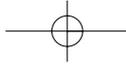
Metodi

Nell'ambito dello studio PRIAMO, osservazionale longitudinale della durata di 2 anni, 55 centri distribuiti in tutta Italia hanno arruolato pazienti con diagnosi di parkinsonismo. I pazienti sono stati sottoposti a uno e due anni dalla visita basale a una valutazione clinica standardizzata; la funzionalità frontale è stata valutata tramite la Frontal Assessment Battery (FAB), uno strumento che esplora 6 domini relativi alle funzioni esecutive. Lo score FAB, corretto per età e livello di scolarità, è stato considerato alterato se inferiore a 13.48 (Appollonio et al. 2005).

Risultati

789 pazienti - 90% con diagnosi di PD, 3.3% con Atrofia Multisistemica (MSA), 2.1% con Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP), 3.9% con Parkinsonismo Vascolare (VP) e 0.7% con altre forme di parkinsonismo - sono stati seguiti per 2 anni. Per 387 pazienti PD, 15 MSA, 9 VP e 7 PSP la scala FAB è stata compilata a tutte le visite. La variazione dello score FAB dal basale a 24 mesi è risultata in media (\pm SD) -0.34 ± 0.79 nei pazienti con PSP, 0.36 ± 0.95 nei MSA, 0.35 ± 0.66 nei VP e 0.07 ± 0.81 nei PD (Anova per misure ripetute non significativa per tutte le diagnosi).





Conclusioni

La sindrome disesecutiva è risultata a due anni stabile nei pazienti affetti da PD, MSA, PSP e VP.

Study supported by an unrestricted grant by Boehringer Ingelheim, Italy.





EFFICACIA DELL’ACTION OBSERVATION THERAPY NELLA RIABILITAZIONE DEI SOGGETTI CON MALATTIA DI PARKINSON

M.C. Giusti¹, R. Gatti², S. Calzetti⁴, M. Restelli², A. Rossi², G. Pisano², A. Negrotti⁴, G. Buccino³, S. Cappa¹

¹ U.O. di Neuro-riabilitazione, Ospedale S. Raffaele-Turro, Milano

² U.O. di Recupero e rieducazione funzionale, Ospedale S. Raffaele, Milano

³ Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Fisiologia, Università di Parma

⁴ Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Neurologia, Università di Parma

Il sistema dei neuroni mirror, dimostrato nelle aree fronto-parietali dei primati, viene attivato sia dall’osservazione che dall’esecuzione di un’azione e svolge attività facilitatoria nei confronti delle aree corticali motorie coinvolte. E’ stato ipotizzato che questo circuito sia responsabile del miglioramento con “action observation therapy” (AOT) in pazienti con paresi dell’arto superiore conseguente a lesioni vascolari. L’AOT consiste nel mostrare al paziente video di azioni motorie della vita quotidiana e nel fare poi ripetere il gesto .

In questo studio la AOT è stata eseguita da pazienti affetti da Morbo di Parkinson in corso di trattamento riabilitativo convenzionale per valutarne gli effetti sulle abilità motorie e sull’indipendenza nelle attività della vita quotidiana.

Materiali e metodi

14 pazienti con Morbo di Parkinson sono stati randomizzati in due gruppi, di cui uno eseguiva AOT e l’altro vedeva video-clips senza contenuti motori. Tutti i pazienti hanno svolto un ciclo di fisioterapia convenzionale.

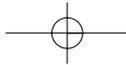
I criteri di esclusione comprendevano: demenza (MMSE < 24), altre malattie neurologiche o psichiatriche, deficit visivi e uditivi ed ogni altro deficit motorio di natura non correlata al Parkinson.

I pazienti erano ricoverati in struttura di Neuro-riabilitazione ed hanno eseguito due sedute quotidiane, cinque volte alla settimana per quattro settimane.

Sono stati preparati 20 video clips, ognuno riportante una azione della vita quotidiana; ogni azione è stata scomposta in quattro movimenti ripresi da varie prospettive per circa tre minuti; la durata di ogni video clip era di circa 12 minuti

Il gruppo di controllo osservava altrettanti video a contenuto storico o naturalistico di durata analoga. Alla fine del video il paziente veniva invitato ad eseguire per circa due minuti i movimenti osservati, anche utilizzando oggetti specifici (per esempio prendere una tazza). Il gruppo di controllo eseguiva gli stessi movimenti su indicazione del fisioterapista.





I pazienti sono stati valutati all'inizio e alla fine delle quattro settimane di trattamento con le seguenti scale: Hoehn & Yahr; Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Functional Independence Measure (FIM), Berg Balance Scale (BBS) e Timed Up&Go (TUG).

I dati sono stati analizzati usando test non parametrici.

Risultati

Ambedue i gruppi sono migliorati dopo il trattamento, ma il confronto tra i valori pre e post-trattamento con Wilcoxon test è significativo nel gruppo trattato con AOT per tutte e quattro le scale funzionali utilizzate (UPDRS $p=0,018$; FIM $p=0,043$; BBS $p=0,018$; TUG $p=0,017$).

Discussione

I nostri risultati si allineano con quelli riscontrati nei pazienti con deficit motorio conseguente a patologia cerebrovascolare e sembrano confermare le evidenze sperimentali di un contributo da parte dell'osservazione alla costituzione di una memoria motoria. L'efficacia nel Morbo di Parkinson potrebbe essere legato a rinforzo delle connessioni tra aree pre-frontali e corteccia pre-motoria, sede di programmazione del movimento, rese deficitarie dall'alterazione del circuito cortico-striatale.

Conclusione

Il nostro lavoro, per quanto svolto su un piccolo campione, suggerisce che l'uso sistematico di osservazione dei movimenti seguito dalla ripetizione degli stessi può essere un aiuto aggiuntivo in un programma di riabilitazione per pazienti parkinsoniani.





INFLUENZA DEL TRATTAMENTO DOPAMINERGICO SUI COMPITI MOTORI NELLA MALATTIA DI PARKINSON: UNO STUDIO DI RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE

C. Lucetti MD¹, P. Del Dotto MD¹, C. Tessa MD³, F. Baldacci MD², C. Logi MD¹, C. Berti MD¹, S. Diciotti PhD⁴, L. Paoli⁴, P. Cecchi⁴, A. Ginestroni MD⁵, M. Mascalchi MD⁵, U. Bonuccelli MD²

¹ UOC Neurologia- Ospedale della Versilia, Lido di Camaiore (LU)

² Dipartimento di Neuroscienze- Università di Pisa

³ UO Radiologia- Ospedale della Versilia, Lido di Camaiore (LU)

⁴ Dipartimento di Elettronica e delle Telecomunicazioni, Università di Firenze

⁵ Sezione di Radiodiagnostica, Dipartimento di Fisiologia Clinica, Università di Firenze

Introduzione

Solo un limitato numero di studi in letteratura ha utilizzato la Risonanza Magnetica Funzionale (f-RM) per valutare l'attivazione corticale nei pazienti con Malattia di Parkinson (MP). Alcuni di questi studi hanno evidenziato un'alterata attivazione dell'area motoria pre-supplementare (SMA) e dell'area prefrontale dorsolaterale (DLPFC); altri hanno mostrato un incremento dell'attività nella corteccia motoria primaria (M1) e nella corteccia premotoria laterale bilateralmente durante l'esecuzione di compiti motori. Non vi sono dati circa le possibili variazioni dell'attivazione corticale in seguito a terapia dopaminergica.

Scopo

Scopo di questo studio è quello di valutare l'attivazione corticale in pazienti con MP de novo, prima e dopo 6 mesi di terapia con dopaminoagonisti.

Materiali e metodi

15 pazienti con MP mai trattati farmacologicamente hanno eseguito una valutazione basale con f-RM dell'encefalo con magnete 1.5 T. Tutti i soggetti erano destrimani. Nel corso dell'esecuzione dell'esame i pazienti erano istruiti a compiere alcuni compiti motori, quali l'hand-tapping (utilizzando un'apposita pompetta) e la scrittura continua del numero "8". Sono stati sviluppati, inoltre, due dispositivi per valu-



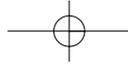
tazione quantitativa di tali compiti: uno per misurare la forza esercitata dal soggetto nel premere la pompetta con le ultime 4 dita della mano ed un altro per valutare la traccia lasciata dalla scrittura utilizzando una tecnologia optoelettronica. E' stata quindi iniziata terapia con ropinirolo fino al dosaggio di 15 mg/die; dopo 6 mesi di trattamento, tutti i pazienti sono stati rivalutati clinicamente e nuovamente sottoposti a f-RM.

Risultati

La f-RM eseguita al basale ha mostrato una significativa iperattivazione della corteccia motoria ipsilaterale e controlaterale al lato affetto durante i compiti motori. Un' analisi preliminare nei pazienti che hanno completato lo studio con l' esecuzione della seconda fMR sarebbe indicativa di una riduzione di attività funzionale delle aree corticali precedentemente iperattive.

Discussione

L' iperattivazione della corteccia motoria ottenuto in questo studio, in accordo con osservazioni precedenti, indica che nelle fasi iniziali della MP vi sarebbe una complessa riorganizzazione dei circuiti corticali per probabili meccanismi di compensazione. L' iperattivazione corticale potrebbe essere rimodulata dal trattamento dopaminergico.



COMUNICAZIONI ORALI SESSIONE GIOVANI

LIVELLI PLASMATICI DI PROGRANULINA COME BIOMARKER IN PORTATORI DI MUTAZIONI DEL GENE: STUDIO DI 176 SOGGETTI CON DEFICIT COGNITIVI E DESCRIZIONE DI UN CASO AD ESORDIO ATIPICO

M. Carecchio^{a,b,c}, C. Fenoglio, M. De Riz^a, I. Guidi^d, C. Comi^b, F. Cortini^a, E. Venturelli^a, I. Restelli^a, C. Cantoni^a, N. Bresolin^a, K. Bhatia^c, F. Monaco^b, R. Cantello^b, E. Scarpini^a, D. Galimberti^a

^a Dipartimento di Scienze Neurologiche, Centro Dino Ferrari, IRCCS Fondazione Policlinico, Università di Milano; ^b Clinica Neurologica, Università del Piemonte Orientale “A. Avogadro”, Novara; ^c Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, UCL, Queen Square, Londra; ^d Divisione di riabilitazione neurologica, Azienda Ospedaliera “G. Salvini”, Garbagnate Milanese (MI)

Introduzione

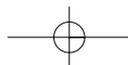
Le mutazioni di Progranulina (GRN) sono associate ad un ampio spettro clinico, comprendente demenza fronto-temporale, paralisi sopranucleare progressiva, malattia di Parkinson, degenerazione cortico-basale e malattia di Alzheimer. Come già suggerito, bassi livelli plasmatici di GRN potrebbero essere un marcatore utile per individuare portatori di mutazioni del gene.

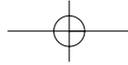
Obiettivi

Individuare portatori di mutazioni di GRN nei pazienti seguiti presso l'Unità Valutativa Alzheimer (UVA) del Policlinico di Milano, attraverso la determinazione dei livelli plasmatici di GRN.

Metodi

Sono stati reclutati 176 pazienti così suddivisi: malattia di Alzheimer (AD; n=75), Demenza Fronto-temporale (FTD; n=45), Mild Cognitive Impairment (MCI)/deficit soggettivo di memoria (n=56). La concentrazione di GRN è stata determinata su plasma mediante kit ELISA considerando normali i livelli proposti da Ghidoni *et al.* (Neurology 2008). Ciascun paziente o il caregiver ha dato il consenso per effettuare il prelievo ematico.





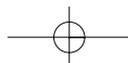
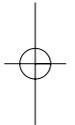
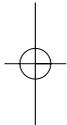
Risultati

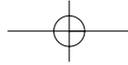
4 pazienti presentavano bassi livelli plasmatici di GRN (media: 36.24 ± 12.55 ng/ml), di cui 3 FTD ed 1 AD esordito come MCI; la media negli altri gruppi risultava la seguente: AD: 221.25 ± 10.05 ng/ml; FTD: $216,00 \pm 12.26$ ng/ml; MCI/deficit soggettivo di memoria: 228.51 ± 10.63 ng/ml.

Il sequenziamento di GRN mediante PCR nei 4 pazienti con bassi livelli plasmatici ha dimostrato la presenza di una delezione di 4bp (CACT) nell'esone 7 nei 3 pazienti con diagnosi di FTD, e di una delezione di 4 bp (CAGT) nell'esone 5 nel paziente AD. Nessuno degli altri pazienti è risultato portatore di mutazioni di GRN.

Conclusioni

Questo studio conferma la concentrazione plasmatica di GRN come biomarcatore altamente sensibile e specifico per identificare portatori di mutazioni del gene, che possono manifestarsi con un'ampia gamma di fenotipi clinici e di età d'esordio. Descriviamo inoltre il primo caso di aMCI convertito in AD, con sviluppo di sindrome parkinsoniana e buona risposta alla L-Dopa in un portatore della mutazione del *CAGT* dell'esone 5 di GRN.





LE POSSIBILI “RED FLAGS” NEI PARKINSONISMI IN FASE INIZIALE (studio de-novo)

K. Longo, P. Barone, G. De Michele, L. Santoro, M. Rocco, A. De Rosa, A. Cozzolino, M.T. Pellecchia

Università di Napoli “Federico II”, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Napoli, Italia

Introduzione

L'atrofia multisistemica (MSA), malattia neurodegenerativa sporadica caratterizzata dall'associazione di parkinsonismo con segni piramidali, vegetativi e cerebellari, nell'80% dei casi si manifesta con una sindrome parkinsoniana (variante MSAp) talvolta responsiva al trattamento con farmaci dopaminergici nelle fasi iniziali di malattia (30%). Questo rende difficile una corretta diagnosi nello stadio iniziale.

Obiettivi Nel nostro studio abbiamo individuato in una popolazione di pazienti con parkinsonismo in fase iniziale (<2anni) la presenza di alcuni sintomi e segni clinici tipici di MSA, le “red flags” (EMSA-SG).

Metodi

Abbiamo arruolato 110 pz con sindrome parkinsoniana in fase iniziale (esordio<2anni), di ambo i sessi, età <70aa, non trattati con farmaci dopaminergici. Sono stati sottoposti ad un'accurata visita neurologica, con applicazione della scala motoria dell'UPDRS (parte III) e valutazione della presenza di red flags, al test all'arginina e alla Pet con FDG, allo scopo di osservare quanti di questi pz avessero caratteristiche cliniche e/o strumentali predittive di un parkinsonismo atipico.

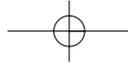
Risultati

Il test all'arginina, come pure l'esame Pet, è risultato alterato in circa il 30% dei pz, mentre tra le red flags l'incontinenza emotiva, le contratture e l'instabilità precoce hanno presentato una frequenza del 27%, 17% e 18%.

Conclusioni

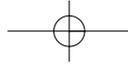
Abbiamo individuato i due gruppi di studio, pz con test all'arginina alterato e non, e abbiamo correlato la positività del test con l'età, il sesso, la presenza di almeno 2 red flags e la Pet.





Dall'analisi statistica è emerso che la PET alterata correla significativamente con la presenza di red flags ($\rho:0,226$, $p=0,025$), però il coefficiente di Spearman (ρ) è molto basso,
Tuttavia il protocollo prevede, oltre ad un follow-up clinico a 2 anni per la conferma del sospetto diagnostico, uno clinico-strumentale a 4 anni per un accurato chiarimento del valore predittivo dei test eseguiti.





STUDIO DEI POLIMORFISMI GENETICI DELLE CITOCINE INFIAMMATORIE IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

C. Purcaro¹, E. Passarelli², F. Passarelli², E. Pascale², G. Meco¹

¹ Centro Parkinson D.A.I. Neurologia e Psichiatria e ² Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia Università "Sapienza", Roma

La malattia di Parkinson (MP) è un comune disturbo neurodegenerativo caratterizzato da una progressiva perdita di neuroni dopaminergici nella sostanza nera. Svariati fattori patogenetici sono stati chiamati in causa per spiegare la progressiva morte cellulare nella MP e tra questi ha recentemente guadagnato crescente interesse l'infiammazione. La presenza di cellule immunocompetenti è infatti stata dimostrata nelle aree di degenerazione neuronale nella MP assieme ad una vivace produzione nelle stesse aree di citochine infiammatorie.

La presenza di differenze geneticamente determinate nella risposta immune, in particolar modo nella produzione di citochine pro o antinfiammatorie, potrebbe avere influenza sul rischio di insorgenza di malattia di Parkinson.

Abbiamo studiato i polimorfismi di un singolo nucleotide (SNP) nella regione 'promoter' dei geni dell' interleuchina-1B (IL-1B-511 C/T) e del Tumor Necrosis Factor a (TNF α -308), entrambe citochine pro-infiammatorie e dell' Interleuchina-10 (IL-10 -1082 G/A), la quale ha invece come noto importanti azioni anti-infiammatorie. Abbiamo incluso in questo studio 140 pazienti con malattia di Parkinson idiopatica afferenti al Centro per la malattia di Parkinson dell'Università di Roma "Sapienza". I campioni di controllo sono stati ottenuti da 150 soggetti sani di pari età.

I polimorfismi dei geni dell' IL-1B, dell'IL-10 e del TNF-a sono stati analizzati tramite il metodo della PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphism).

Lo scopo del nostro studio è stato quello di stabilire se uno dei genotipi di questi polimorfismi è associato significativamente con l'insorgenza di malattia di Parkinson, essendo più frequente nei pazienti rispetto ai controlli.



FREEZING DEL CAMMINO E “ACTION OBSERVATION”: UNA NUOVA PROSPETTIVA RIABILITATIVA?

E. Pelosin¹, L. Avanzino¹, M. Bove², R. Marchese¹, L. Marinelli¹ e G. Abbruzzese¹

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica (DINOG) - Università di Genova

² Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES) - Università di Genova

Introduzione

Il freezing del cammino è un fenomeno comune nei pazienti affetti da malattia di Parkinson (MP). Negli stadi avanzati può diventare un sintomo frequente, provocando significativa disabilità con alto impatto sulla qualità della vita e sulle attività quotidiane.

Obiettivo dello studio

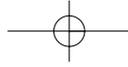
L'obiettivo del nostro studio è stato quello di verificare l'efficacia di un trattamento riabilitativo sperimentale (riabilitazione motoria + osservazione di azioni) in pazienti affetti da MP e da freezing del cammino.

Materiali e Metodi

Sono stati reclutati 20 pazienti (M:12-F:8; durata di malattia: 11.3 ± 4.7 anni (media \pm SD); UPDRS/III: 17.6 ± 4.3 (media \pm SD); stadio di Hoehn & Yahr: ≤ 2.5). I pazienti sono stati assegnati (con modalità random) al gruppo sperimentale o al gruppo di controllo. Ai soggetti reclutati nel gruppo sperimentale è stato chiesto di guardare 6 video-clips che mostravano l'esecuzione di movimenti volti al superamento del freezing, mentre ai soggetti arruolati nel gruppo di controllo sono state mostrate immagini statiche (paesaggi). Ogni paziente ha effettuato un ciclo di 12 trattamenti (3 la settimana). Sono state utilizzate le seguenti scale di valutazione: FOG-Questionnaire e il diario giornaliero per il fenomeno del freezing; Timed-Up&GO, 10metri, Berg per il cammino e la scala PDQ-39 per la qualità della vita. I test sono stati somministrati prima del trattamento riabilitativo (T0), alla fine (T1) e a 30 giorni (T2) di distanza.

Risultati

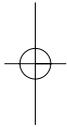
L'analisi statistica del FOG-Questionnaire e del diario del freezing ha dimostrato un miglioramento significativo in entrambe i gruppi a T1. Tali miglioramenti sono stati mantenuti a T2 solamente dal gruppo sperimentale. I dati relativi alla performance

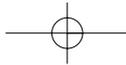


del cammino hanno dimostrato un miglioramento significativo in entrambe i gruppi a T1 e a T2 eccetto che per il TUG test che è rimasto significativo a T2 solamente nel gruppo sperimentale.

Conclusioni

L'utilizzo di video-clips, all'interno di un trattamento riabilitativo specifico, sembra facilitare i fenomeni di consolidamento dell'apprendimento di nuove strategie motorie in pazienti affetti da MP e freezing del cammino. Ulteriori studi che analizzino la specificità dei video, la durata e la modalità di somministrazione corretta devono essere effettuati anche per validare i risultati preliminari ottenuti.





ASIMMETRIA DELL'INIBIZIONE INTEREMISFERICA E DEI MOVIMENTI MIRROR IN PAZIENTI DRUG NAIVE AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON ASIMMETRICA: STUDIO TRAMITE TMS DEL PERIODO SILENTE IPSILATERALE

F. Spagnolo, E. Coppi, D. Ceppi, R. Chieffo, L. Straffi, G. Comi, M.A. Volonté, L. Leocani

Dipartimento di Neurologia, Neurofisiologia clinica, Neuroriabilitazione, INSPE-IRCCS Ospedale S.Raffaele, Milano

Introduzione e obiettivi

Sebbene descritti nel corso di vari disturbi neurodegenerativi, la frequenza dei Movimenti Mirror (MM) nella Malattia di Parkinson (PD) e la loro eventuale modificazione in seguito a terapia dopaminergica rimane ancora poco caratterizzata. Il nostro studio intende valutare l'overflow motorio (MM) e l'inibizione interemisferica in pazienti affetti da PD precoce ed asimmetrico, mediante stimolazione magnetica transcranica (TMS), e di confrontare i risultati con un gruppo di controlli.

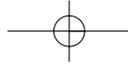
Pazienti e metodi

Abbiamo valutato, in un gruppo di nove pazienti affetti da PD-iniziale con coinvolgimento asimmetrico (sin>dx), drug-naïve, la soppressione elettromiografica durante contrazione volontaria nell'abditore breve del pollice (APB), indotta da TMS focale della corteccia motoria ipsilaterale (iSP). E' stata inoltre registrata l'occorrenza elettromiografia di MM in tre muscoli dell'arto superiore. Ciascun paziente è stato valutato in condizione basale (OFF) e dopo un'ora dalla somministrazione di levodopa (ON). I risultati sono stati confrontati con un gruppo di nove controlli, anch'essi destrimani.

Risultati

Mentre i controlli non mostravano significative differenze interlato sia nell'occorrenza di MM che nell'iSP, nei PD il movimento volontario dell'arto affetto determinava un significativo incremento dell' overflow motorio rispetto al controlaterale ($p<0,001$), presentando inoltre un aumento significativo dell'intensità e della durata dell'iSP ($p<0,05$). Tali differenze sono state confermate anche dal confronto con i controlli ($p=0,007$ e $p<0,05$ rispettivamente). La somministrazione di levodopa

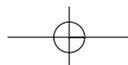
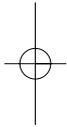




non modificava i suddetti riscontri. Inoltre nei PD è emersa una significativa correlazione inversa tra MM nel lato meno affetto ed il punteggio motorio del lato più affetto ($r=-0,79$ and $r=-0,77$ rispettivamente in OFF ed ON).

Conclusioni

L'alterata lateralizzazione motoria responsabile dei MM sembra essere tipica delle fasi precoci del PD, potendo rappresentare una differente capacità di inibizione inter-emisferica, non influenzata da una singola somministrazione di levodopa. Ipotizziamo che meccanismi compensatori corticali entrino in gioco nelle fasi precoci di malattia, probabilmente scomparendo durante la progressione della degenerazione.





OSTEOPOROSI E GENERE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

*S. Buscone^{1a}, M. Bolla^{1a}, C. Tassorelli^{1a}, E. Pucci^{1a}, S. Cristina^{1a},
C. Pacchetti^{1b}, R. Zangaglia^{1b}, E. Martignoni², G. Sandrini^{1a}, G. Nappi^{1,3}*

¹ Centro Interdipartimentale di Ricerca per la Malattia di Parkinson (CRIMP):

^aUnità di Neurologia Riabilitativa, ^bUnità Parkinson e Disordini del Movimento, IRCCS Istituto Neurologico “C. Mondino”, Pavia

² Università degli Studi dell’Insubria e IRCCS Fondazione Maugeri, Istituto di Tradate

³ Cattedra di Neurologia, Università “La Sapienza”, Roma

Introduzione

Le cadute e le possibili fratture derivanti rappresentano una delle principali cause di ospedalizzazione nei soggetti affetti da Malattia di Parkinson (PD), spesso conseguenza dell’instabilità posturale, dell’ipocinesia, della rigidità, del tremore e del freezing.

Obiettivi

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare i possibili fattori associati alle cadute ed alle eventuali fratture conseguenti in un gruppo di soggetti affetti da PD, ed in particolare individuare possibili correlazioni tra tali fattori e il sesso.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 28 pazienti affetti da PD afferenti presso la nostra U.C. di Neuroriabilitazione (12 M e 16 F). Ciascun soggetto è stato sottoposto ad un esame neurologico funzionale completo ed a ciascuno sono state somministrate scale valutative *ad hoc* (FIM, UPDRS, Berger Balance Scale, Fear of Falling Scale). Ciascun paziente è stato sottoposto a densitometria ad ultrasuoni, al dosaggio plasmatico di marker biumorali e a valutazione con pedana stabilometrica.

Risultati

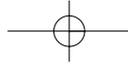
Nei soggetti maschi si è riscontrato un punteggio più alto alla Berger Balance Score rispetto alle femmine (57.0 ± 8.7 vs 44.9 ± 6.1 , $p < 0.02$), più basso alla Fear of Fall (10.3 ± 2.7 vs 20.8 ± 3.4 , $p < 0.03$) e un valore di densità ossea più basso rispetto alle



femmine (Z-score: -3.9 ± 0.8 vs -2.1 ± 0.6 , $p < 0.001$). Comparando i soggetti con anamnesi positiva per fratture rispetto a quelli con anamnesi negativa, è emerso che i maschi presentavano un maggior punteggio alla Berger Balance Scale (55.67 ± 3.78 vs 36.83 ± 6.34 , $p = 0.02$) con più bassi livelli plasmatici di vitamina D (11.00 ± 6.43 vs 15.88 ± 4.65 , $p = 0.047$) e di densità ossea (Z-score -4.72 ± 0.87 vs -2.11 ± 1.28 , $p = 0.006$).

Conclusioni

I dati ottenuti evidenziano in maniera inattesa un grado di osteoporosi maggiore nei parkinsoniani maschi rispetto alle femmine. Essendo l'osteoporosi una patologia di solito più rilevante nel sesso femminile, appare possibile speculare che i risultati ottenuti in questa popolazione di soggetti possano essere legati alla patologia di base o alla sua terapia farmacologica. Ulteriori approfondimenti in tale ambito saranno necessari per comprendere la fisiopatologia di tale processo.



RUOLO DEL NUCLEO SUBTALAMICO NELLE STRATEGIE DELLA PREPARAZIONE ED ESECUZIONE DEI MOVIMENTI DI “REACHING” IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

F. Lena¹, G. Mirabella¹⁻²⁻³, N. Modugno¹, P. Romanelli¹, G. Cantore¹

¹ IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS) Italy,

² Department of Physiology and Pharmacology, University of Rome ‘La Sapienza’, Rome, Italy;

³ University of ‘L’Aquila”

Introduzione

Il sistema nervoso deve continuamente valutare il contesto in cui si trova per affrontare gli imprevedibili cambiamenti dell’ambiente circostante e anche la programmazione motoria può essere alterata dal contesto. Le alterazioni del movimento della malattia di Parkinson (Mdp) non riflettono un semplice deficit motorio, ma un processo decisionale impreciso.

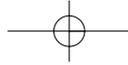
Obiettivi e metodi

Per comprendere quale sia il ruolo del subtalamo (STN) nel modulare la programmazione motoria in funzione del contesto abbiamo studiato il comportamento di otto pazienti con Mdp sottoposti a stimolazione cerebrale profonda (DBS) bilateralmente, con stimolatori accesi (DBS-ON) e spenti (DBS-OFF) e otto soggetti sani in due compiti sperimentali: a) Reaction-time paradigm (go-only task); b) paradigma di countermanding. In entrambi i compiti i soggetti dovevano eseguire il medesimo movimento di prensione verso un bersaglio (“go”), ma nel paradigma di countermanding, alle prove di “go” erano casualmente alternate prove di “stop”, durante le quali era richiesto di trattenere il movimento quando veniva mostrato un segnale di stop.

Risultati

Nei soggetti sani i tempi di reazione (RTs) e i tempi di movimento (MTs) presentano tendenze opposte. I RTs delle prove di “go” erano più brevi nel compito di go-only rispetto alle prove di “go” del countermanding mentre i MTs mostravano un andamento simmetrico. I pazienti con Mdp avevano RTs e MTs significativamente più lunghi dei soggetti normali con DBS-ON /OFF. Nella condizione DBS-ON, tut-

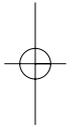


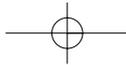


tavia i pazienti mostravano lo stesso pattern dei sani, mentre nella condizione DBS-OFF a RTs più lunghi corrispondevano anche MTs più lunghi.

Conclusioni

Questi risultati confermano che negli individui sani, il cambiamento del contesto in cui svolge una prova produce un opportuno cambiamento della strategia motoria. La stimolazione elettrica del STN consente un pattern normale, mentre lo spegnimento dei DBS produce un deficit cognitivo-motorio. Il STN potrebbe quindi partecipare alla programmazione dei movimenti in relazione al contesto in cui ci si muove.





L'ANALISI PROTEOMICA DELLA TOSSICITA' DA DOPAMINA E ALFA-SINUCLINA RIVELA IL COINVOLGIMENTO DI NF-K β

T. Alberio¹, A.M. Bossi², E. Parma¹, L. Lopiano³, M. Fasano¹

¹ Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale e Centro di Neuroscienze, Università dell'Insubria, Busto Arsizio (VA)

² Dipartimento di Biotecnologie, Università di Verona; ³Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Introduzione:

L'alterata omeostasi della dopamina è un evento chiave nella patogenesi della malattia di Parkinson. L'accumulo di alfa-sinucleina, indipendentemente dalla causa, partecipa a questo quadro patogenetico. La linea cellulare di neuroblastoma umano SH-SY5Y può essere utilizzata allo scopo di riprodurre sperimentalmente questa situazione, mostrando una buona attività del trasportatore della dopamina e una bassa capacità di accumulare il neurotrasmettitore in vescicole.

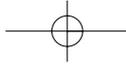
Obiettivi:

Identificazione delle vie biochimiche coinvolte nella risposta cellulare all'aumento di dopamina citosolica e loro modulazione da parte di alfa-sinucleina.

Metodi:

La linea cellulare di neuroblastoma umano SH-SY5Y è stata trasfettata stabilmente con alfa-sinucleina o con beta-galattosidasi, come controllo. Entrambe le linee sono state trattate con 250 μ M di dopamina, in presenza di catalasi (700 U/ml) per eliminare gli effetti aspecifici dovuti all' H_2O_2 nello spazio extracellulare. 200 μ g di estratto proteico totale sono stati separati attraverso elettroforesi bidimensionale e visualizzati mediante colorazione argentea. Le proteine che hanno mostrato differenze statisticamente significative (ANOVA) sono state identificate tramite spettrometria di massa e successivamente analizzate mediante una procedura di *network enrichment*. Attraverso western blotting sono stati verificati i livelli di alfa-sinucleina e 14-3-3. La modulazione della via di NF- κ B è stata valutata mediante saggio della luciferasi.

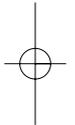
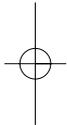


**Risultati:**

Le proteine che mostrano variazioni quali-quantitative nelle 4 condizioni sperimentali (cellule controllo trattate e non con dopamina, cellule che sovraesprimono alfa-sinucleina trattate e non con dopamina) hanno permesso la comprensione delle vie coinvolte nella tossicità dopaminergica, dell'alfa-sinucleina e la loro interazione (metabolismo energetico, regolazione del citoscheletro, apoptosi, cascata di NF- κ B). I livelli di alfa-sinucleina vengono modulati dal trattamento con dopamina, così come quelli dell'adattatore molecolare 14-3-3, entrambi regolatori funzionali dell'attività tirosina idrossilasica.

Conclusioni:

L'analisi proteomica di questo modello ha messo in evidenza il ruolo centrale della via che converge sul fattore di trascrizione NF- κ B, regolatore dell'apoptosi, nel modulare l'interazione tra dopamina e alfa-sinucleina.



INDIVIDUAZIONE DI PROFILI DI ESPRESSIONE DI GENI CODIFICANTI PER PROTEINE MITOCONDRIALI IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON (MP): STUDIO MEDIANTE CDNA MICROARRAY SU FIBROBLASTI CUTANEI

A. Mauro^{1,2}, M. Riba³, A. Strada¹, L. Pradotto¹, G. Albani¹, G. Casari³

¹ IRCCS-Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo (VB), ² Dip. Neuroscienze, Univ. Torino ³ Fond. Centro San Raffaele del Monte Tabor, Milano

La patogenesi della MP rimane indefinita, anche se molte evidenze suggeriscono il coinvolgimento di stress ossidativo e di alterazioni del funzionamento mitocondriale. È quindi verosimile che l'identificazione di alterazioni della regolazione dell'espressione di geni codificanti proteine mitocondriali possa migliorare la conoscenza dei meccanismi molecolari della neurodegenerazione della MP, nonché favorire l'identificazione di biomarcatori associati a differenti fenotipi.

Il principale obiettivo di questo studio è l'analisi del profilo di espressione, in fibroblasti ottenuti da biopsie di cute provenienti da pazienti di MP e da controlli sani, di un set ristretto di 2548 sequenze espresse corrispondenti a proteine umane potenzialmente mitocondriali. Basandosi su un algoritmo bioinformatico capace di predire proteine a possibile localizzazione mitocondriale, abbiamo sviluppato un microarray a cDNA (MitoChip) che è stato usato per la valutazione dei profili di espressione genica, confrontando colture cellulari di fibroblasti cutanei di pazienti parkinsoniani con analoghe colture cellulari provenienti da soggetti di controllo. Differenti esperimenti sono stati condotti modificando le condizioni di coltura, ad esempio provocando stress ossidativo.

Usando delle procedure di normalizzazione e di analisi dei dati molto stringenti, è stato possibile identificare un numero limitato di geni differenzialmente espressi nei pazienti parkinsoniani e per i geni più interessanti è stata eseguita una procedura di validazione attraverso tecniche di RT-PCR e western blotting. In questo modo sono stati identificati 62 geni upregolati in pazienti con MP e 9 geni downregolati. Le sequenze upregolate comprendevano, tra gli altri, geni codificanti fattori di crescita, proteine proapoptotiche, componenti del proteasoma. Tra le sequenze downregolate, particolarmente interessanti apparivano una subunità delle citocromo ossidasi, una proteina heat shock e un membro di una specifica famiglia di enzimi antiossidanti.

L'analisi dei profili di espressione di geni mitocondriali si dimostra particolarmente utile per fornire nuove informazioni sui meccanismi patogenetici della MP e per l'identificazione di potenziali marcatori periferici di malattia.

PRESENTAZIONE E DISCUSSIONE DEI POSTER PROGETTO GIOVANI GRUPPO 1

ARIPIRAZOLO NELLE DISCINESIE DA LEVODOPA: FOLLOW-UP A 3 ANNI

P. Stirpe, E. Fabrizio, C. Purcaro, M. Valente, G. Meco

U.O.D. Centro Malattia di Parkinson D.A.I.NEUROLOGIA E PSICHIATRIA
Università di Roma "La Sapienza" Viale dell'Università 30 Roma

Introduzione ed Obiettivi

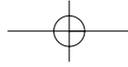
I disturbi del controllo degli impulsi (ICD) rappresentano una condizione frequentemente descritta e riconosciuta nella malattia di Parkinson soprattutto in rapporto alla somministrazione dei farmaci dopamino-agonisti. Gli ICD comprendono il gioco d'azzardo patologico (PG), l'ipersessualità (HS), l'iperfagia (CE), lo shopping compulsivo (CS), il punding ed altri comportamenti ripetitivi ed impulsivi. Obiettivo del presente studio è la valutazione del profilo neuropsicologico di pazienti parkinsoniani affetti da differenti tipi di ICD.

Materiali e Metodi

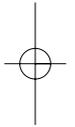
Nel presente studio sono stati arruolati 220 pazienti consecutivi affetti da MP idiopatica. Sulla base dei criteri diagnostici attualmente utilizzati è stato disegnato un questionario mirato per rilevare la presenza di HS e CE. I questionari sono stati somministrati a ciascun paziente e ad un suo familiare/care giver. La presenza di PG è stata esplorata mediante la somministrazione della scala autovalutativa "The South Oaks Gambling Screen". I pazienti che soddisfacevano i criteri diagnostici per gli ICD sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica estensiva. Sono stati esclusi dalla valutazione i pazienti con diagnosi di demenza in accordo con i criteri del DSM-IV.

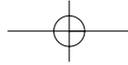
Risultati e Conclusioni

Dei 220 pazienti esaminati sono stati identificati 12 soggetti affetti da CE, 13 affetti da HS, 14 affetti da PG e 10 pazienti affetti da più di un ICD. Il gruppo di controllo era costituito da 14 pazienti parkinsoniani senza ICD selezionati per età e scolarità. I risultati del presente studio indicano che la presenza degli ICD è associata ad



alterazioni delle funzioni esecutive e mnesiche. In particolare i pazienti affetti da CE, HS e da più di un ICD presentano deficit sia delle funzioni esecutive che mnesiche secondo un gradiente di gravità crescente, laddove i pazienti affetti da PG presentano un deficit selettivo delle funzioni esecutive.





PROFILO NEUROPSICOLOGICO DEI PAZIENTI PARKINSONIANI AFFETTI DA DISTURBI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI E COMPORTAMENTI RIPETITIVI

G. Santangelo^{1,2,3}, C. Vitale^{1,3,4}, F. Verde^{1,2}, M. Amboni^{1,3,4}, A. Cozzolino¹, K. Longo^{1,3}, M.T. Pellecchia¹, P. Barone¹

¹ Centro Parkinson, Università degli studi di Napoli “Federico II”

² Dipartimento di Psicologia, Facoltà di Psicologia, Seconda Università degli studi di Napoli

³ Istituto di Diagnosi e Cura “Hermitage Capodimonte”, Napoli

⁴ Università degli studi di Napoli “Parthenope”

Introduzione ed Obiettivi

I disturbi del controllo degli impulsi (ICD) rappresentano una condizione frequentemente descritta e riconosciuta nella malattia di Parkinson soprattutto in rapporto alla somministrazione dei farmaci dopamino-agonisti. Gli ICD comprendono il gioco d'azzardo patologico (PG), l'ipersessualità (HS), l'iperfagia (CE), lo shopping compulsivo (CS), il punding ed altri comportamenti ripetitivi ed impulsivi. Obiettivo del presente studio è la valutazione del profilo neuropsicologico di pazienti parkinsoniani affetti da differenti tipi di ICD.

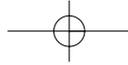
Materiali e Metodi

Nel presente studio sono stati arruolati 220 pazienti consecutivi affetti da MP idiopatica. Sulla base dei criteri diagnostici attualmente utilizzati è stato disegnato un questionario mirato per rilevare la presenza di HS e CE. I questionari sono stati somministrati a ciascun paziente e ad un suo familiare/care giver. La presenza di PG è stata esplorata mediante la somministrazione della scala autovalutativa “The South Oaks Gambling Screen“. I pazienti che soddisfacevano i criteri diagnostici per gli ICD sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica estensiva. Sono stati esclusi dalla valutazione i pazienti con diagnosi di demenza in accordo con i criteri del DSM-IV.

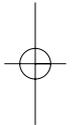
Risultati e Conclusioni

Dei 220 pazienti esaminati sono stati identificati 12 soggetti affetti da CE, 13 affetti da HS, 14 affetti da PG e 10 pazienti affetti da più di un ICD. Il gruppo di control-





lo era costituito da 14 pazienti parkinsoniani senza ICD selezionati per età e scolarità. I risultati del presente studio indicano che la presenza degli ICD è associata ad alterazioni delle funzioni esecutive e mnesiche. In particolare i pazienti affetti da CE, HS e da più di un ICD presentano deficit sia delle funzioni esecutive che mnesiche secondo un gradiente di gravità crescente, laddove i pazienti affetti da PG presentano un deficit selettivo delle funzioni esecutive.



EFFETTI DELLA CONTRAZIONE MUSCOLARE SULL'EFFICACIA DELLA TOSSINA BOTULINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA BLEFAROSPASMO

D. Belvisi, L. Marsili, A. Conte, L. Rocchi, F. Di Stasio, G. Fabbrini, A. Berardelli

Dipartimento di Scienze Neurologiche; Istituto Neuromed , "Sapienza", Università di Roma, Italia

Introduzione:

Studi su animali hanno mostrato che gli effetti farmacologici della tossina botulinica di tipo A (BonTA) possono essere potenziati dall'attivazione muscolare effettuata subito dopo la somministrazione di BonTA.

Obiettivi:

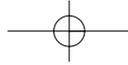
Lo scopo del presente studio è determinare se l'attivazione del muscolo infiltrato può migliorare l'efficacia della BonTA nei pazienti affetti da blefarospasmo (BS) e riconfermare la sicurezza della BonTA

Metodi:

In 18 pazienti affetti da BS, trattati con somministrazione bilaterale di BonTA (Botox) nel muscolo orbicolare dell'occhio secondo dosi standard è stata effettuata una attivazione muscolare transcutanea monolaterale mediante stimoli elettrici per 60 minuti (alla frequenza di 4 Hz) immediatamente dopo l'infiltrazione di BonTA; in 5 pazienti la medesima stimolazione è stata effettuata per cinque giorni consecutivi.

Il ciclo di recupero del riflesso d'ammiccamento è stato eseguito stimolando il nervo sovraorbitario con coppie di stimoli elettrici (intervallo interstimolo: 250 e 500 ms). Il cMAP evocato da stimolo sovramassimale del nervo facciale al foro stilomastoideo è stato registrato dal muscolo orbicolare dell'occhio bilateralmente. La valutazione clinica e neurofisiologica è stata effettuata prima (T0) e 2 settimane dopo (T1) l'infiltrazione.

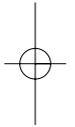
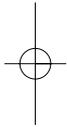
L'ampiezza del cMAP ed il ciclo di recupero del riflesso d'ammiccamento al T0 e T1 sono stati analizzati ponendo a confronto i dati ottenuti dal muscolo orbicolare dell'occhio stimolato rispetto a quello non stimolato.

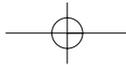
**Risultati:**

L'ampiezza del cMAP al tempo T1 era significativamente ridotta nel muscolo orbicolare dell'occhio bilateralmente, indipendentemente dal protocollo di attivazione muscolare effettuato in entrambi i gruppi di pazienti. Il ciclo di recupero del riflesso d'ammiccamento risultava inalterato dopo somministrazione di BonTA, in entrambi i gruppi, sia dal lato stimolato che nel contralaterale.

Conclusioni:

Nei pazienti affetti da BS l'attivazione muscolare indotta dalla stimolazione elettrica, eseguita immediatamente dopo l'infiltrazione di BonTA, non incrementa l'efficacia della stessa. Contestualmente si riconferma la sicurezza della BonTA nei pazienti con BS.





TOSSINA BOTULINICA A VS B NELLA SCIALORREA: STUDIO RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CROSS-OVER IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON E SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

A. Guidubaldi¹, A. Fasano¹, T. Ialongo¹, C. Piano¹, M. Pompili², M. Sabatelli¹, A.R. Bentivoglio¹

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

² Istituto di Medicina interna e Geriatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Introduzione

La scialorrea è un sintomo frequente e invalidante nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP) e Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), trattato in modo efficace e sicuro con infiltrazione di tossina botulinica nelle ghiandole salivari.

Obiettivi

Confronto su efficacia e tollerabilità tra la tossina botulinica di tipo A (BoNT-A) e B (BoNT-B) nel trattamento della scialorrea in pazienti affetti da MP e SLA.

Metodi

Ventisette pazienti sono stati arruolati, quattordici, 7 con MP e 7 con SLA, hanno completato lo studio. Dopo l'infiltrazione con il primo tipo di tossina, alla ricomparsa di abbondante salivazione, comunque non prima di tre mesi, i soggetti sono stati ritrattati con l'altro sierotipo.

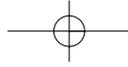
Sotto guida ecografica in totale sono state iniettate 2500 U di BoNT-B (Neurobloc) e 250 U di BoNT-A (Dysport) distribuite nelle ghiandole parotidi e sottomandibolari.

Una valutazione oggettiva (peso tamponcini di cotone) e soggettiva (scale cliniche ad hoc) è stata effettuata al basale, alla prima e quarta settimana e ogni 4 settimane fino al ritorno ai livelli della valutazione basale.

Risultati:

Tutti i pazienti hanno ottenuto un beneficio sia soggettivo che misurabile dal trattamento con tossina. I due trattamenti hanno avuto simile durata mentre la latenza

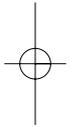
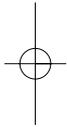




dopo infiltrazione di BoNT-B è stata significativamente minore rispetto alla BoNT-A ($P=0.001$). La malattia non ha influenzato la latenza e l'efficacia; invece la durata è stata significativamente più corta nel gruppo con SLA ($P=0.001$). La saliva viscosa è stato l'unico effetto collaterale verificatosi, più frequente tra i pazienti con SLA.

Conclusioni:

BoNT-A e B sono efficaci e sicure nel trattamento della scialorrea nei pazienti con MP e SLA. BoNT-B presenta maggiore rapidità d'azione ma durata equivalente a BoNT-A, confermando la più alta affinità della BoNT-B per i terminali autonomi colinergici, riportata in precedenti studi clinici.





LA DEMENZA NELLA MALATTIA DI PARKINSON: STRUMENTI NEUROPSICOLOGICI DI VALUTAZIONE IN UNA POPOLAZIONE DI 200 PAZIENTI

F. Di Biasio, N. Vanacore(1), S. Pietracupa (2), B. Gandolfi, F. Lena, N. Modugno, A. Brunetti, G. Quaranta(2), S. Ruggieri(2)

IRCCS NEUROMED POZZILLI (IS)

(1) ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

(2) Università degli studi di Roma “La Sapienza”

Introduzione

La malattia di Parkinson è una patologia degenerativa caratterizzata da bradicinesia, rigidità, instabilità posturale e/o tremore. Sebbene oggi si tenda a tenere in considerazione i sintomi non motori, i disturbi cognitivi ed una franca demenza restano ancora difficilmente valutati, identificati e di conseguenza trattati.

Obiettivi

Scopo del lavoro è identificare la prevalenza della demenza nella popolazione dei nostri pazienti parkinsoniani, individuare i tests maggiormente alterati e confrontare le performances in base a: fenotipo bradichinetico o tremorigeno (B o T), sesso, età, anni di malattia e quantità di L-DOPA equivalenti assunti al momento della visita.

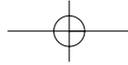
Metodi

Nel nostro centro da Ottobre 2004 a Luglio 2008 sono stati ricoverati 200 pazienti parkinsoniani sia de novo che già diagnosticati, 76 femmine e 124 maschi, con un'età compresa tra 44 e 87 anni. Per ciascuno al momento della visita sono stati valutati: fenotipo, età, anni di malattia, sesso, L-DOPA equivalenti, nonché il punteggio ottenuto ai seguenti tests (MMSE, matrici attentive, parole di Rey, matrici di Raven, test di Corsi, digit span, memoria di prosa, fluenza verbale e prassia costruttiva). È stato effettuato uno studio categoriale con analisi multivariata della regressione logistica.

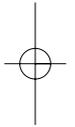
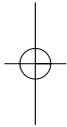
Risultati e conclusioni

Il 22,5% dei pazienti presenta demenza. Di questi il 53 % sono femmine ed il 47% maschi.





Non ci sono differenze statisticamente significative nelle performances ottenute dai pazienti bradicinetici rispetto ai tremorigeni, né tantomeno in relazione alla quantità di L-Dopa equivalenti assunti. I tests più significativi sono stati: MMSE, memoria di prosa, fluenza verbale e prassia costruttiva, alterati circa 20 volte di più nei pazienti parkinsoniani. All'aumentare dell'età, come atteso, i tests risultano più alterati. Da 1 a 12 anni di malattia non abbiamo forti variazioni, viceversa dai 12 anni in poi abbiamo dei tests 11 volte più alterati del normale nel complesso.



DISTURBI MOTORIO-COMPORTAMENTALI PAROSSISTICI IN SONNO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

A. Repetto^{1a}, M. Terzaghi^{1a}, R. Zangaglia^{1b}, M. Ossola^{1b}, C. Pacchetti^{1b}, G. Nappi¹², R. Manni^{1a}

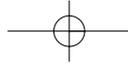
¹ Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson (CRIMP), IRCCS Fondazione Istituto Neurologico “C. Mondino”, Pavia (^aUnità Medicina del Sonno ed Epilessia, ^bUnità Parkinson e Disordini del Movimento), ² Cattedra di Neurologia, Università La Sapienza, Roma

Episodi motorio-comportamentali parossistici (EMCP) in sonno sono frequentemente presenti nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP). Episodi motorio-comportamentali in sonno REM (REM Sleep Behaviour Disorder –RBD-) occorrono almeno in un terzo dei pazienti parkinsoniani, ma possono anche verificarsi episodi parasonnici a insorgenza in fase di arousal da sonno NREM (“risvegli confusionali” con attività associata motoria e/o dispercettiva), overlap parasonnie (quadri misti e contestuali di parasonnia NREM e REM) e, con minor frequenza, episodi confusionali su base dismetabolica o epilettica). Distinguere la natura di questi episodi risulta quindi di necessaria importanza per caratterizzarli dal punto di vista neurobiologico, clinico e terapeutico.

Nel nostro studio abbiamo analizzato, mediante video-polisonnografia notturna portatile, 96 pazienti affetti da MP, in trattamento dopamenergico e non, con o senza anamnesi nota per EMCP. EMCP sono stati registrati in 76 pazienti (47 maschi): 39 (87%) RBD, 6 (13%) non RBD (pseudo RBD in 2 casi, episodi arousal NREM-relati in 3 casi, sindrome da overlap tra parasonnia ed RBD in 1 caso); 4 degli episodi in sonno non REM sono occorsi a seguito di arousal da un evento apnoico ostruttivo.

Il nostro studio conferma, come già noto in letteratura, che l’RBD è l’evento parossistico notturno più frequente nei pazienti affetti da MP. Tuttavia i dati indicano che in una discreta percentuale di pazienti (13%), episodi parossistici anamnesticamente indistinguibili da RBD, consistono in realtà in episodi di arousal-confusionale in sonno REM (pseudo RBD) o in sonno NREM, in parte in relazione ad arousal indotti da eventi respiratori ostruttivi (apnee) o subostruttivi (ipopnee).

Viene sottolineato il possibile ruolo dei disturbi respiratori sonno-relati nella facilitazione di EMCP nel Parkinson e l’opportunità di estendere montaggi respiratori-polisonnografici nell’assessment di EMCP nel paziente parkinsoniano.



VALUTAZIONE QUANTITATIVA DELLA MARCIA NELLA MALATTIA DI PARKINSON E NELLA PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA: UN'ANALISI COMPARATIVA 3D DEL CAMMINO

F. Sorpresi², M. Galli¹, M.V. De Angelis², V. Cimolin¹, G. Santambrogio¹, G. Albertini², F. Stocchi², M.F. De Pandis²

¹ Dipartimento di Bioingegneria, Politecnico di Milano, Milano, Italy

² IRCCS “San Raffaele Pisana” and “San Raffaele Cassino”, Tosinvest Sanità, Roma, Italy

Background:

L'analisi quantitative del cammino, 3D Gait-Analysis (3D-GA), consente di monitorare il movimento del paziente e di misurare aspetti della deambulazione fondamentali nella valutazione della sua limitazione funzionale. Sebbene ci siano in letteratura molte descrizioni della marcia nella Malattia di Parkinson (MP), non esistono valutazioni quantitative delle strategie biomeccaniche del cammino nella Paralisi Soprannucleare Progressiva (PSP).

Obiettivi:

Identificare, quantificare e comparare i parametri spaziotemporali, cinematici e cinetici del cammino in pazienti con MP e PSP, in assenza di terapia farmacologica, utilizzando la 3D-GA.

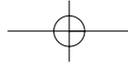
Pazienti e metodi:

Dieci pazienti con PSP e 11 con MP idiopatica comparabili per età, altezza e gravità di malattia (scala Hoehn e Yahr e punteggio UPDRS III), sono stati arruolati nello studio. Dieci soggetti senza patologie che possano alterare il cammino, comparabili per età, sono stati inclusi come controlli. Tutti i soggetti sono stati valutati in fase “OFF”, dopo sospensione di almeno 12 ore della terapia antiparkinsoniana, utilizzando la UPDRS e la 3D-GA secondo il protocollo Davis.

Risultati:

Non sono state trovate differenze significative nei parametri spaziotemporali tra MP e PSP; sono state invece evidenziate differenze statisticamente significative nei

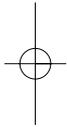




parametri cinematici delle articolazioni degli arti inferiori (caviglia, ginocchio, anca). I pazienti con PSP mostrano un pattern deambulatorio più compromesso con eccessiva flessione di ginocchia e di anche e maggiore dorsiflessione plantare della caviglia. Valori simili, al di sotto della normalità, di generazione di potenza della caviglia in fase di stance, sono stati evidenziati in MP e PSP.

Conclusioni:

I risultati ottenuti sottolineano che le strategie cinematiche possono rappresentare aspetti discriminatori nella comparazione della marcia in MP e PSP. La 3D-GA può quindi essere un utile strumento nella caratterizzazione del coinvolgimento motorio nella MP e nella PSP. Inoltre questi risultati confermano che i pazienti con MP e PSP mettono in atto strategie biomeccaniche diverse durante la marcia.





DIAGNOSI DELLA DEMENZA NELLA MALATTIA DI PARKINSON: STUDIO RETROSPETTIVO E DI VALIDAZIONE

M.E. Di Battista[°], P. Stirpe[°], N. Vanacore, P. Giustini[°], S. Bernardi[°], G. Meco[°].*

[°] Centro Malattia di Parkinson, D.A.I. Neurologia e Psichiatria Sapienza Università, Roma

* Centro Nazionale di Epidemiologia, Istituto Superiore di Sanità

Introduzione:

in una recente revisione sistematica è stato stimato che la proporzione di pazienti parkinsoniani con demenza è pari al 24.5% (IC95% 17.4-31.5). In letteratura vi sono solo nove studi prospettici che hanno considerato l'incidenza della demenza nella malattia di Parkinson e questa varia dai 30 ai 112.5 casi per 1000-anni persona, tale variabilità è dovuta a diversi problemi metodologici. Recentemente, la PD-D Task Force ha proposto criteri diagnostici per la diagnosi di PD-D; in particolare, sono stati identificati due livelli, un primo livello di "screening" ed un secondo livello per stabilire in modo specifico il pattern e la severità della demenza nella malattia di Parkinson. Ad oggi però, questo processo di valutazione non è stato ancora validato.

Obiettivi:

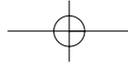
lo scopo del nostro studio è quello di stimare in modo retrospettivo l'incidenza della demenza in una coorte di pazienti parkinsoniani e di valutare i criteri proposti dalla PD-D Task Force. Nella fase di validazione verranno stabiliti i valori predittivi positivi e negativi dei test di screening rispetto al secondo livello di valutazione.

Metodi: sono stati arruolati 480 pazienti con sindrome parkinsoniana afferenti al nostro centro nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2004 e il 31 maggio del 2008. La diagnosi di demenza è stata stabilita sulla base delle informazioni riportate in cartella (valutazione neuropsicologiche, prescrizione di Memantina o inibitori dell'Acetilcolinesterasi, giudizio clinico).

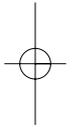
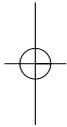
Risultati e conclusioni:

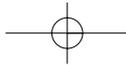
35 di 374 pazienti con malattia di Parkinson (9.3%) hanno sviluppato demenza ad una media di 5.1 anni dalla prima visita, che corrisponde ad un'incidenza di demen-





za di 18.4 (12.4-24-4) per 1000 anni-persona. Trenta pazienti sono stati arruolati per valutare i criteri proposti dalla PD-D Task Force. Sulla base dei risultati preliminari, i valori predittivi positivi e negativi del livello di screening sembrano validare il processo diagnostico proposto dalla PD-D Task Force.





FUNZIONI ESECUTIVE E DISTURBI NEUROPSICHIATRICI IN PAZIENTI PARKINSONIANI CON E SENZA FREEZING DELLA MARCIA

M. Picillo, M. Amboni, A. Cozzolino, K. Longo, A. Iavarone, P. Barone

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Via Pansini,5, Edificio 17, 80131, Napoli

Introduzione:

Il freezing della marcia (Freezing of Gait, FOG) è un sintomo comune nella Malattia di Parkinson (MP). E' un evento parossistico della durata di pochi secondi durante i quali il paziente ha difficoltà ad iniziare la marcia, girare o camminare attraverso spazi stretti. Il FOG può dipendere da una disfunzione frontale. In uno studio precedente abbiamo dimostrato che i pazienti parkinsoniani con FOG in ON (FOG+) totalizzavano punteggi inferiori ai test frontali rispetto ai pazienti parkinsoniani senza FOG (FOG-).

Obiettivi:

Determinare la progressione delle disfunzioni esecutive in pazienti parkinsoniani FOG+ e FOG- dopo due anni dalla valutazione iniziale e verificare la presenza di disturbi neuropsichiatrici.

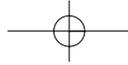
Metodi:

Nel precedente studio sono stati esaminati 28 pazienti con MP in fase precoce di malattia ($H\&Y \leq 2,5$) (13 FOG+ e 15 FOG-) omogenei per età, durata e stadio di malattia; nessuno era demente o depresso. La valutazione includeva UPDRS I-IV, FOG-Questionnaire, Stroop Test (ST), Frontal Assessment battery (FAB), fluenza verbale fonologica, Ten Point Clock Test (TPCT). I punteggi UPDRS e MMSE non presentavano differenze significative tra i due gruppi. I punteggi FAB, ST II e TPCT erano significativamente più bassi nei pazienti FOG+ rispetto ai pazienti FOG-. Dopo due anni 26 pazienti (12 FOG+ e 14 FOG-) sono stati sottoposti a rivalutazione clinica e neuropsicologica. E' stato inoltre somministrato il Neuropsychiatric Inventory (NPI) ai caregivers dei pazienti per valutare i disturbi neuropsichiatrici.

Risultati:

Alla rivalutazione i due gruppi erano omogenei per età, durata e stadio di malattia, MMSE, Beck Inventory; l'analisi multivariata per misure ripetute dei test cognitivi

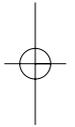
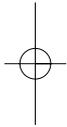




ha rilevato differenze significative tra i due gruppi. Alla rivalutazione 4/12 pazienti FOG+ sono risultati dementi. L'analisi di correlazione di Spearman ha rilevato una correlazione significativa tra FOG e apatia e tra FOG e disinibizione.

Conclusioni:

Nei pazienti con MP il FOG correla con una peggiore progressione del deficit frontale, con apatia e disinibizione.



DISTURBI DEL SONNO, ALLUCINAZIONI, FUNZIONI COGNITIVE E MORTALITÀ NELLA MALATTIA DI PARKINSON: FOLLOW-UP A 6 ANNI

B. Minafra^{1a}, C. Pasotti^{1b}, R. Zangaglia^{1a}, M. Ossola^{1a}, M. Sciarretta^{1a}, C. Tassorelli^{1c}, E. Sinforiani^{1b}, G. Nappi^{1,2}, C. Pacchetti^{1a}

¹Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson (CRIMP), IRCCS Fondazione Istituto Neurologico “C. Mondino”, Pavia (^aUnità Parkinson e Disordini del Movimento, ^bLaboratorio di Neuropsicologia, ^c UC Riabilitazione Neurologica); ³Cattedra di Neurologia, Università La Sapienza, Roma

Scopo di questo studio è la valutazione della possibile relazione tra presenza di disturbo comportamentale in sonno REM (RBD), allucinazioni, funzioni cognitive e mortalità in una popolazione di soggetti con Malattia di Parkinson (MP) durante un follow-up di 6 anni.

Alla valutazione basale (T0) sono stati inclusi 110 soggetti con MP suddivisi in 3 gruppi (I° gruppo: 31 soggetti con MP senza RBD e senza allucinazioni; II° gruppo: 35 soggetti con MP, RBD e senza allucinazioni; III° gruppo: 44 soggetti con MP, RBD e allucinazioni). Sono stati raccolti dati inerenti la MP, gli RBD e allucinazioni e sono stati eseguiti test neuropsicologici: MMSE, Span di cifre, Test di Corsi, Memoria di prosa (richiamo immediato e differito), FAS, Matrici di Raven 47, Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Tali valutazioni sono state ripetute dopo 2 (T1) e 6 anni (T2) rispetto alla valutazione basale.

Alla valutazione T1, precedentemente pubblicata, nessun soggetto del I° gruppo aveva sviluppato RBD e/o allucinazioni né deficit cognitivi, mentre 12 soggetti del II° gruppo avevano presentato allucinazioni con associato un significativo calo prevalentemente delle funzioni esecutive. Nei soggetti del III° gruppo si osservava una compromissione cognitiva più marcata ed una evoluzione più rapida della malattia rispetto ai gruppi I e II.

A T2, 4 soggetti del I gruppo (28%) hanno sviluppato allucinazioni e di questi uno ha presentato anche RBD mentre il 26% dei pazienti è deceduto. Del II gruppo 6 soggetti (31%) hanno sviluppato allucinazioni visive e 8 sono deceduti (23%).

Del III gruppo solo 9 dei 44 pazienti sono stati rivalutati a T2; tutti mostravano un severo peggioramento sia delle prestazioni cognitive sia motorie; il 40% dei soggetti è deceduto.

Al follow-up a 6 anni, il 31% dei pazienti è deceduto, confermando un tasso di mortalità significativamente più elevato nel gruppo di pazienti con allucinazioni e deterioramento cognitivo.



COREA GENERALIZZATA AD ESORDIO ACUTO ASSOCIATA A LESIONE BILATERALE REVERSIBILE DEI GANGLI DELLA BASE IN PAZIENTE DIABETICO E CON SINDROME UREMICA. IMMAGINI DI RISONANZA MAGNETICA IN DIFFUSIONE E SPETTROSCOPIA

R. Di Fede¹, A. Salvati², M. de Mari¹, M. Palma², C. Tortorella¹

¹Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli studi di Bari;

² Unità Operativa cattedra di Neuroradiologia

Introduzione:

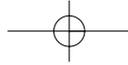
disordini acuti del movimento associati a lesioni bilaterali dei gangli della base sono stati descritti in pazienti con diabete ed uremia, spesso in combinazione con acidosi metabolica. La patofisiologia delle lesioni sembra includere sia fattori di tipo ischemico/microvascolare sia tossico/metabolici.

Caso clinico:

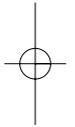
paziente di 51 anni, lunga storia di insufficienza renale inizialmente trattato con emodialisi, successivamente con dialisi peritoneale notturna. Diabete mellito. Ipotensione ortostatica sintomatica non responsiva ai comuni trattamenti. Il paziente viene ricoverato per insorgenza acuta di movimenti coreici del capo, delle spalle e di entrambi gli arti superiori. L'esame obiettivo evidenzia deambulazione a piccoli passi, riduzione dei riflessi posturali, perdita dell'equilibrio nei movimenti di dietro front; disartria lieve. Ipotensione in clino e ortostatismo, alti livelli di creatinina, urea e glucosio nel siero. Immagini di Risonanza Magnetica evidenziano ampia lesione bilaterale dei nuclei della base; le sequenze in Diffusione mostrano un'iperintensità di segnale come da fase subacuta della lesione. La Spettroscopia mostra un decremento del rapporto tra N-acetil-Aspartato/Creatina e la presenza del picco patologico del lattato.

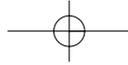
Il paziente viene trattato con terapia sintomatica con attenuazione dei movimenti coreici nei giorni successivi. Circa 4 mesi dopo l'insorgenza del disturbo coreico, durante un'episodio di peritonite localizzata, ricomparsa improvvisa di movimenti coreici al livello del distretto oro-faciale e degli arti superiori. Un nuovo esame di Risonanza Magnetica mostra una completa remissione delle lesioni con piccole calcificazioni al livello dei gangli della base bilateralmente. L'esame spettroscopico mostra una normalizzazione del rapporto NAA/Cr e riduzione del picco patologico del lattato.



**Conclusioni:**

una sindrome acuta dei gangli della base può essere secondaria ad un'encefalopatia uremica e diabete mellito. Le sequenze in Diffusione e la Spettroscopia mostrano come l'edema vasogenico e l'attivazione del metabolismo anaerobico, rappresentano le principali caratteristiche delle lesioni. La grave ipotensione ha rappresentato un fattore precipitante; l'ipossia ingravescente insieme ad un'alterazione microangiopatica legata al diabete hanno contribuito alla persistenza del picco patologico del lattato. Valori elevati di glicemia e di lattato sono gli unici segni che permangono nella fase di recrudescenza dei sintomi anche quando le lesioni in Diffusione e nelle normali sequenze di Risonanza Magnetica sono scomparse.





LA SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO NELLA MALATTIA CELIACA

R. Erro, M.T. Pellecchia, M. Moccia, F. Zingone, S. Marelli, D.G. Barone, C. Ciacci, L. Ferini Strambi, P. Barone

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Napoli "Federico II" - via Pansini 5 - 80131 Napoli

Introduzione

La sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è caratterizzata da un bisogno di muovere le gambe, spesso con sensazioni spiacevoli, che compare o peggiora a riposo e nelle ore serali e notturne, e migliora con il movimento. La RLS è spesso idiopatica ma può essere secondaria a condizioni come la carenza di ferro.

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia cronica auto-immune che regredisce con dieta priva di glutine. La MC dell'adulto può presentarsi con sintomi intestinali come malassorbimento con perdita di ferro, o extraintestinali come sensazioni di bruciore o di fastidio agli arti.

Obiettivi

Indagare la prevalenza e le caratteristiche della RLS in pazienti celiaci.

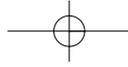
Metodi

100 celiaci con diagnosi confermata da anticorpi sierici e biopsia duodenale, sono stati arruolati e studiati per le condizioni cliniche concomitanti, le terapie farmacologiche ed il metabolismo del ferro. La RLS è stata rilevata e valutata secondo i criteri dell'International RLS Study Group. Un gruppo di 100 controlli sani è stato selezionato ed abbinato alla popolazione in esame per età e sesso. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad esame obiettivo neurologico.

Risultati

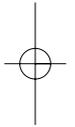
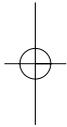
La prevalenza della RLS è significativamente più alta nei celiaci (31%) che nei controlli (4%; $p < 0,001$). La severità media della RLS nei celiaci è moderata ($17 \pm 6,5$). Non è stata trovata nessuna relazione tra RLS e metabolismo del ferro, dieta priva di glutine, sintomi e segni di neuropatia periferica.





Conclusioni

Questo è il primo studio a rilevare un'elevata prevalenza di RLS nella MC. L'esclusione di possibili cause di RLS secondaria, la presenza di RLS prima dei 45 anni e l'aumento di severità della RLS con l'età supportano una natura primaria della RLS presente nella MC.





SPLIT-WALKING NELLA MALATTIA DI PARKINSON: STRATEGIE DI COMPENSO PER UNA MARCIA ASIMMETRICA E IPOCINETICA

A. Fasano, F.E.M. Rose, H. Stolze, G. Deuschl, J. Volkmann, J. Herzog

Università Cattolica del Sacro Cuore - Rome, Italy - Department of Neurology - CAU - Kiel, Germany

Introduzione.

La marcia nella malattia di Parkinson (MP) è caratterizzata dalla riduzione della lunghezza del passo. La nota asimmetria motoria della MP si ripercuote anche nelle prestazioni motorie degli arti inferiori conferendo alla marcia anche caratteristiche asimmetriche.

Obiettivi.

L'interazione fra ipocinesia e asimmetria del cammino nella MP non è stata mai studiata ed in particolare non è noto il contributo relativo di ciascun arto inferiore nella patogenesi del disturbo della marcia.

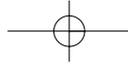
Metodi.

Sono stati arruolati 10 pazienti con MP con stadio Hoehn & Yahr (med off) compreso fra 2-3 (età media: $60,5 \pm 8,8$ anni; durata di malattia: $12,2 \pm 5,7$ anni): di loro l'emisoma più compromesso era il destro o il sinistro in numero uguale. I pazienti sono stati sottoposti a gait analysis su treadmill programmabile a doppio nastro (Woodway, Germania). Lo studio cinematico è stato eseguito mediante sistema optocinetico (Qualysis, Svezia) con frequenza di campionamento a 240 Hz. I dati sono stati esaminati off-line mediante software dedicati (Qualysis Track Manager, Matlab). Il protocollo ha compreso tre condizioni sperimentali: marcia *tied* (uguale velocità dei nastri assegnati a ciascuna gamba); *split-belt WSR* (*worse side reduction*) con nastro più lento (-0,4 m/s) per la gamba più ipocinetica; *split-belt BSR* (*best side reduction*) con nastro più lento (-0,4 m/s) per la gamba meno ipocinetica.

Risultati.

Nella condizione *tied* la lunghezza del passo della gamba lenta (LPL) e veloce (LPV) è risultata rispettivamente $26,5 \pm 3,0$ e $34,9 \pm 3,9$ cm ($P > 0,05$) con rapporto





veloce/lenta (RVL) di $1,3 \pm 0,5$. Durante lo *split-belt BSR*, LPL, LPV e RVL sono risultati rispettivamente $31,1 \pm 4,9$ cm, $29,9 \pm 4,0$ cm ($P > 0,05$) e $1,1 \pm 0,8$ ($P = 0,03$ vs *tied*): la marcia era quindi statisticamente più simmetrica. Nella condizione *split-belt WSR* questi parametri sono risultati rispettivamente $22,5 \pm 2,5$ cm, $41,0 \pm 2,8$ cm ($P = 0,0003$) e $1,8 \pm 0,2$ ($P = 0,002$ vs *tied*): la marcia era quindi statisticamente più asimmetrica; inoltre, la LPL era più corta ($P = 0,006$) mentre LPV era più lunga ($P = 0,01$) rispetto alla condizione *tied*. Nonostante l'aumentata asimmetria la migliore performance motoria si è registrata nella condizione *split-belt WSR*: la lunghezza dell'intero ciclo del cammino è passata da $61,0 \pm 5,0$ a $64,1 \pm 5,9$ cm ($P = 0,05$) mentre la cadenza si è ridotta da 147 ± 17 a 118 ± 9 passi/min ($P = 0,04$).

Conclusioni.

Questo studio permette di concludere che la gamba meno affetta sacrifica parte della propria efficienza per mantenere il più possibile una condizione di simmetria: quando si asseconda l'asimmetria del cammino riducendo le richieste funzionali per la gamba più affetta non solo si assiste ad un drammatico miglioramento della gamba meno affetta ma anche ad una globale trasformazione positiva della marcia.



NEUROSTIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA NELLA MALATTIA DI PARKINSON: EFFETTO DELLA BASSA FREQUENZA DI STIMOLAZIONE E DISTURBI DELLA MARCIA

M. Sciarretta^{1a}, R. Zangaglia^{1a}, M. Ossola^{1a}, B. Minafra^{1a}, S. Cristina^{1b}, D. Servello², G. Nappi^{1,3}, C. Pacchetti^{1a}

¹Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson (CRIMP), IRCCS Fondazione Istituto Neurologico “C. Mondino”, Pavia (^a Unità Parkinson e Disordini del Movimento, ^b UC Riabilitazione Neurologica); ² UO Neurochirurgia Funzionale, IRCCS Istituto Galeazzi, Milano; ³ Cattedra di Neurologia, Università La Sapienza, Roma.

La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (STN-DBS) è una efficace procedura di chirurgia funzionale per la malattia di Parkinson (MP) in fase avanzata. In alcuni pazienti, a fronte di un ottimo controllo dei sintomi motori, si osserva persistenza o comparsa di disturbi della marcia quali: freezing, festinatio e sintomi soggettivi invalidanti (“impaccio” con percezione di “gambe legate e pesanti”) non obiettabili neurologicamente in termini sindromici. Non è chiaro se questa sintomatologia sia riferibile alla stimolazione cronica ad alta frequenza “per sé”, piuttosto che ad un diretto effetto della diffusione di corrente elettrica in aree anatomico-funzionali contigue ai subalami. Dati di letteratura suggeriscono che una riduzione della frequenza di stimolazione (FS) possa migliorare alcuni di questi disturbi, in particolare il freezing.

Abbiamo selezionato 21 pazienti (T0) sottoposti a STN-DBS per MP, che lamentavano tali disturbi, ai quali è stata ridotta la FS a 70 Hz, mantenendo invariati i restanti parametri. I pazienti, in terapia farmacologica stabile, sono stati osservati quotidianamente nella settimana seguente alla riduzione della FS (T1), successivamente con visite ambulatoriali a uno (T2) e otto mesi (T3), con valutazioni in OFF farmacologico e ON stimolazione, utilizzando la Scala UPDRS parte II e III.

Nell'immediato tutti hanno riferito soggettivo beneficio.

A T1 6 pazienti (28,5%) tornavano ad alta FS per peggioramento delle fasi OFF (generalmente entro 48 ore dalla variazione). A T2 tutti i pazienti rimasti in bassa frequenza riferivano persistenza del miglioramento della marcia, confermata anche a T3. Nel sottogruppo dei pazienti con freezing il punteggio UPDRS del sub-item relativo migliorava significativamente (T0 2.33 ± 0.5 ; T3 0.67 ± 0.5 ; $p < 0.001$).

I dati raccolti suggeriscono che la riduzione della FS a 70 Hz, in pazienti con disturbi della marcia persistenti o comparsi dopo STN-DBS, possa essere considerata una possibile strategia terapeutica.



DISTONIA DOPA-SENSIBILE AD ESORDIO TARDIVO CON PARZIALE RISPOSTA ALLA TERAPIA: CASO CLINICO

P. Iaffaldano, M. Superbo, C. Tortorella, A. Zenzola, M. De Mari

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli Studi di Bari;

² Ospedale Panico Tricase U.O. Neurologia

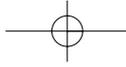
Introduzione:

La malattia di Segawa è una distonia progressiva con marcate fluttuazioni diurne, netta risposta alla levodopa ed esordio nell'infanzia.

Caso clinico:

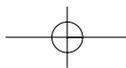
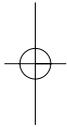
una paziente di 33 anni è giunta alla nostra osservazione per la comparsa, da circa 5 anni, di una distonia parossistica, della durata di 30-60 minuti, a carico dell'arto superiore destro, con intrarotazione dell'arto e atteggiamento forzato di chiusura delle dita a pugno. Successivamente venivano interessati l'arto inferiore destro e la regione cervicale con antero-laterocollo verso destra. Si associava ipertono degli arti di destra progressivamente ingravescente. L'anamnesi familiare era positiva per malattia di Parkinson (nonno materno). A 4 anni dall'esordio effettuava ricovero in ambiente neurologico. La RM encefalo, l'EEG, l'EMG ed il DAT-SCAN erano nella norma. Da circa 6 mesi per il peggiorare delle manifestazioni, secondo un criterio ex-adiuvantibus, veniva introdotta in terapia la levodopa alla dose di 100 mg/die con rapido e completo miglioramento della sintomatologia. Dopo circa 3 mesi, a causa di una più breve risposta alla singola dose, con ricomparsa della manifestazioni parossistiche a fine dose, si titolava la L-Dopa sino a 400 mg/die e si associava ropirinolo. Alla nostra osservazione l'esame obiettivo evidenziava sfumata bradicinesia della mano destra, ROT vivaci prevalenti a destra ed ipertono plastico dell'arto inferiore destro. La ritardata assunzione della prima dose giornaliera di levodopa ha determinato la ricomparsa di una emi-distonia destra con antero-laterocollo ed ipertono plastico a destra, non responsivi agli anticolinergici, risolti con la somministrazione di levodopa. E' in corso l'indagine genetica per distonia dopa-sensibile: la positività o negatività del test genetico sarà discussa.





Conclusioni:

Sebbene l'indagine genetica sia tuttora in corso, le caratteristiche cliniche del caso fanno supporre una diagnosi di Malattia di Segawa. Il caso sarebbe atipico per l'età di esordio, le manifestazioni prevalentemente parossistiche e la risposta parziale a dosi più elevate di levodopa.



LA PLASTICITÀ SINAPTICA INDAGATA A LIVELLO DEL TRONCO DELL'ENCEFALO E DELL'AREA MOTORIA PRIMARIA NELLA SINDROME DI GILLES DE LA TOURETTE

A. Suppa, D. Belvisi, M. Bologna, L. Marsili, I. Berardelli, G. Moretti, G. Fabbrini, A. Berardelli

Dipartimento di Scienze Neurologiche ed Istituto Neuromed, Università La Sapienza, Roma

Obiettivo:

Alcuni studi sperimentali hanno evidenziato in pazienti affetti da Sindrome di Gilles de la Tourette (ST) una abnorme eccitabilità di specifici circuiti a livello del Tronco dell'Encefalo (TE) e dell'area motoria primaria (M1). Lo scopo di questo studio è stato quello di indagare i meccanismi di plasticità sinaptica in pazienti con ST utilizzando paradigmi di stimolazione in grado di indurre fenomeni di potenziamento e depotenziamento sinaptico a livello del TE e di M1.

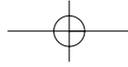
Metodi:

Sono stati arruolati nello studio 13 volontari sani e 13 pazienti affetti da ST (età media 28 ± 5 anni). I pazienti sono stati valutati clinicamente con la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Nel primo esperimento i soggetti sono stati studiati a livello del TE e di M1 con paradigmi di stimolazione in grado di indurre meccanismi di potenziamento sinaptico. Nel secondo esperimento, i soggetti sono stati studiati con paradigmi in grado di indurre depotenziamento sinaptico. In entrambi gli esperimenti, si è utilizzato un paradigma di stimolazione "condizionante-test". A livello del TE è stato utilizzato come paradigma di stimolazione condizionante in grado di indurre potenziamento sinaptico un treno di stimolazione elettrica ad alta frequenza (HFS) del nervo sovraorbitario (SO) (3 blocchi, 5 minuti di intervallo tra un blocco ed il successivo, ogni blocco costituito da 4 treni, ogni treno costituito da 9 stimoli alla frequenza di 400 Hz, erogato in coincidenza della risposta R2 del blink reflex (BR) evocata da un precedente singolo stimolo). La stimolazione test, utilizzata prima e dopo stimolazione condizionante con HFS, era costituita da 10 singoli stimoli elettrici del SO in grado di evocare ognuno un BR dal muscolo orbicolare dell'occhio destro. La stimolazione test è stata erogata al 200% del valore soglia per il BR. A livello di M1 è stato utilizzato come paradigma di stimolazione condizionante in grado di indurre potenziamento sinaptico, la theta burst stimulation intermittente (iTBS) (20 treni della durata di 2 secondi, ripetuti ogni 10 secondi, ogni treno costi-

tuito da triplette di stimoli alla frequenza interstimolo di 50 Hz, ripetute alla frequenza inter-tripletta di 5 Hz, 600 stimoli in tutto, ad intensità dell'80% della soglia motoria attiva). La stimolazione test, utilizzata prima e dopo stimolazione condizionante con iTBS, era costituita da 20 singoli stimoli magnetici erogati su M1 sinistra, in grado di indurre un potenziale evocato motorio (PEM) nel muscolo primo interosseo dorsale della mano destra. La stimolazione test è stata ripetuta a 5, 15 e 30 minuti dalla fine della iTBS, alla stessa intensità utilizzata per evocare PEM di ampiezza di circa 1 mV prima della TBS. Nel secondo esperimento 5 volontari sani e 5 pazienti con ST sono stati studiati a livello del TE e di M1 anche con paradigmi di stimolazione in grado di indurre meccanismi di depotenziamento sinaptico. A livello del TE come paradigma di stimolazione condizionante, è stata utilizzata una HFS erogata però prima della risposta R2 del BR. A livello di M1 è stato utilizzato come paradigma di stimolazione condizionante in grado di indurre depotenziamento sinaptico, la TBS continua (cTBS) (40 secondi di continua stimolazione con triplette a 50 Hz, 600 stimoli in tutto). L'analisi statistica è stata eseguita con un test ANOVA al fine di paragonare nei volontari sani e nei pazienti con ST, l'ampiezza dei PEM e dell'area della risposta R2. Il test di Spearman è stato inoltre utilizzato per verificare una possibile correlazione tra la YGTSS, l'area della risposta R2 e l'ampiezza dei PEM a 15 minuti di intervallo dalla fine della TBS.

Risultati:

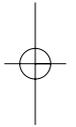
Nel primo esperimento, a livello del TE, il test ANOVA ha mostrato una interazione significativa tra i fattori "Condizionamento" e "Gruppo" ($p < 0.05$). L'analisi post hoc ha mostrato che prima della HFS l'ampiezza dell'area della R2 era simile nei pazienti con ST e nei soggetti sani ($p = 0.94$), mentre dopo la HFS l'ampiezza dell'area R2 risultava significativamente aumentata nei soggetti sani ($p < 0.01$) ma non nei pazienti con ST ($p = 0.78$). A livello di M1, il test ANOVA ha mostrato una non significatività dei fattori "Condizionamento" e "Gruppo". L'analisi post hoc ha evidenziato che la iTBS ha significativamente aumentato l'ampiezza dei PEM a 5 e 15 minuti nei soggetti sani e nei pazienti con ST ($p < 0.05$). Nel secondo esperimento, a livello del TE, il test ANOVA ha mostrato una interazione significativa tra i fattori "Condizionamento" e "Gruppo" ($p < 0.05$). L'analisi post hoc ha mostrato che prima della HFS l'area di R2 era simile nei soggetti sani e nei pazienti con ST ($p = 0.79$), mentre dopo HFS l'area di R2 era significativamente ridotta nei soggetti sani ($p < 0.01$) ma non nei pazienti con ST ($p = 0.98$). A livello di M1, il test ANOVA ha mostrato una non significativa interazione tra i fattori "Condizionamento" e "Gruppo". Tuttavia, l'analisi post hoc ha mostrato che la cTBS ha ridotto significativamente l'ampiezza dei PEM nei soggetti sani a 5 ($p < 0.01$) e 15 minuti ($p < 0.01$) ma non nei soggetti affetti da ST. Il test di Spearman non ha mostrato una signifi-



tiva correlazione tra la valutazione clinica con YGTSS, l'area di R2 dopo HFS facilitatoria ed inibitoria, e l'ampiezza dei PEM dopo 15 minuti dalla iTBS e cTBS.

Conclusioni:

Lo studio ha permesso di evidenziare in pazienti affetti da ST un'alterazione dei meccanismi di potenziamento e depotenziamento sinaptico a livello del TE ed un'alterazione dei meccanismi di depotenziamento sinaptico a livello di M1. Verosimilmente tali alterazioni della plasticità sinaptica contribuiscono alla fisiopatologia della ST.



EFFETTO DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON FOLATI SULLA RICORRENZA DI IPEROMOCISTEINEMIA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON IN TRATTAMENTO CON L-DOPA

C. Menichetti, L. Pierguidi, V. Belcastro, A. Castrioto, V. Rossi, A. Rossi, P. Calabresi, N. Tambasco

Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Perugia

Introduzione:

il 10-30% dei pazienti con MP presenta elevati livelli di omocisteina (Hcy). L'iperomocisteinemia è una causa indipendente per malattie neurodegenerative e cerebrovascolari. Nei pazienti con MP, le cause principali di iperomocisteinemia sono: i) la presenza di un polimorfismo per la MTHFR; ii) il trattamento con L-DOPA. Sebbene la terapia con acido folico sia comunemente usata per ridurre i livelli di iperomocisteinemia, in letteratura non sono reperibili dati circa la durata del trattamento con acido folico e/o la contemporanea somministrazione di complessi vitaminici in pazienti con MP ed iperomocisteinemia.

Obiettivo:

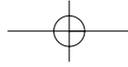
determinare l'influenza della terapia con L-DOPA sullo schema di supplementazione con acido folico in pazienti con MP ed iperomocisteinemia (Hcy >13 μ mol/L).

Pazienti e metodi:

i criteri di inclusione: a) diagnosi di MP con Hoehn-Yahr 2-3; b) terapia con L-DOPA da 12 mesi; c) assenza di malattie e/o farmaci causa di iperomocisteinemia; d) non uso concomitante di COMT. I livelli di Hcy, cianocobalamina ed acido folico sono stati eseguiti prima e dopo 30 giorni di supplementazione con folati (5 mg/die) e due e quattro mesi dopo la sospensione della terapia con folati.

Risultati:

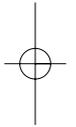
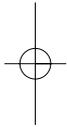
sono stati arruolati 20 pazienti con MP (12M/8F, età media 68 ± 6.9) ed iperomocisteinemia (Hcy 21.0 ± 3.0 μ mol/L) in trattamento con L-DOPA (509.4 ± 312.1

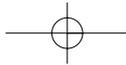


mg/die). Dopo 30 giorni di terapia con acido folico, i livelli di Hcy ritornavano entro il range di normalità in tutti i pazienti (Hcy 12.0 ± 2.3 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$). Dopo quattro mesi dalla sospensione di acido folico, tutti i pazienti presentavano elevati livelli sierici di Hcy (18.4 ± 2.4 $\mu\text{mol/L}$).

Conclusioni:

i nostri dati confermano che la supplementazione con acido folico è sufficiente per normalizzare una condizione di iperomocisteinemia; tuttavia, quattro mesi dopo la sospensione di acido folico, i valori di Hcy ritornano al di sopra del range di normalità.





TEATRO TERAPEUTICO IN NEURORIABILITAZIONE DELLA MALATTIA DI PARKINSON

N. Modugno¹, M. Fiorilli¹, F. Lena¹, G. Caranci¹, F. Di Biasio¹, A. Brunetti¹, B. Gandolfi¹, G. Mirabella¹⁻²

¹ IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS) Italy

² Department of Physiology and Pharmacology, University of Rome 'La Sapienza', Rome, Italy

Introduzione

La malattia di Parkinson (MdP) è caratterizzata da sintomi motori e non motori. Le terapie farmacologiche consentono un ottimale controllo della sintomatologia motoria ma non dei sintomi non motori né delle complicanze della terapia. Quando si verifica questa discrepanza i pazienti presentano una marcata alterazione della qualità della vita che neanche i trattamenti riabilitativi riescono a riequilibrare e si rende necessaria una diversa forma di assistenza.

Obiettivi

Per questo motivo abbiamo sviluppato i laboratori di teatro terapeutico coniugando il teatro e la drammaturgia con la riabilitazione sfruttando i percorsi psicologici del mondo teatrale, con l'intento di fornire ai pazienti dei validi strumenti in grado di favorire miglioramenti dei sintomi della malattia in assenza di cambiamenti della terapia farmacologica.

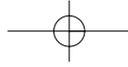
Metodi

Un gruppo di dieci pazienti affetti da MdP, a diversi stadi, ha partecipato ai laboratori di teatro terapeutico che prevedevano un percorso dalla introduzione al mondo teatrale alla recitazione durante laboratori continuativi, per oltre tre anni. Tali pazienti ed un gruppo di controllo con caratteristiche simili sono stati valutati all'inizio (T0), e dopo 1 (T1), 2 (T2) e 3 (T3) anni con scale di valutazione dei sintomi motori e non motori.

Risultati

Tutti i pazienti hanno evidenziato significativi benefici nel controllo dei sintomi motori e non motori causati dalla malattia con una progressione dell'efficacia nel



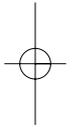
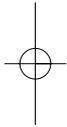


tempo, di entità e stabilità temporale maggiore rispetto a quella del gruppo di controllo. Tutti i pazienti hanno mostrato miglioramenti delle loro abilità recitative.

Conclusioni

I progressi mostrati dai pazienti sottoposti ai laboratori suggeriscono che il teatro terapeutico è un valido mezzo per una migliore assistenza alla malattia e per il trattamento dei sintomi non motori, scarsamente responsivi ai trattamenti farmacologica.

Questo studio dimostra che i percorsi del processo creativo promuovono l'integrazione psichica, emotiva, cognitiva, psicosociale, contribuendo di riflesso, a migliorare la qualità della vita delle persone affette da MdP.



PRESENTAZIONE E DISCUSSIONE DEI POSTER GRUPPO 2

PARKINSONISMO INDOTTO DA AMIODARONE

A. Dalla Libera

U.O. Neurologia ULSS 4 "alto Vicentino"

Un uomo di 74 è stato trattato per due decenni con amiodarone a causa di cardiopatia aritmogena.

Da due anni presentava sindrome ipocinetico rigida, con bradicinesia segmentaria bilaterale, grave instabilità posturale, facile affaticabilità e scadimento delle performances motorie dopo brevissimi tratti di cammino con subitaneo freezing.

La terapia dopaminergica, con levodopa ed inibitori delle MAO B, non era stata giovevole; anzi l'incremento posologico di levodopa sino a 1000 mg/die ha comportato una grave distonia assile ed è stata ridimensionata a 400 mg/die.

All'atto della prima visita presso il nostro ambulatorio il paziente era per gran parte del suo tempo confinato in poltrona od in sedia a rotelle e presentava allo score UPDRS parte III un punteggio di 35.

La MRI encefalo aveva evidenziato atrofia cerebrale diffusa, più evidente a livello occipitale.

La SPECT DaTSCAN per recettore dopaminergico presinaptico non era stata dirimente ed evidenziava modesta ridotta captazione del putamen posteriore bilateralmente, specie a destra, con nuclei caudati integri.

Nel corso della prima visita, il 3 giugno 2008, veniva raccolta accurata anamnesi e si procedeva a:

riduzione graduale sino alla sospensione della terapia dopaminergica con levodopa ed inibitori delle MAO B,

di concerto con il collega cardiologo si procedeva alla sospensione di amiodarone.

Il paziente veniva rivisto a novembre 2008 ed Egli appariva in grado di deambulare in autonomia; lo score motorio alla UPDRS motoria era 14.

Il 17 febbraio 2009 il paziente presentava risoluzione pressoché completa della sindrome parkinsoniana;

persisteva solo modesta bradicinesia segmentaria a sinistra e il punteggio alla UPDRS motoria era 4.

Con ciò si segnala un caso di parkinsonismo ad induzione farmacologica, con patogenesi lisosomiale o mitocondriale,

regredito pressoché completamente con la sospensione della noxa patogena, per quanto l'esposizione sia durata venti anni, nel giro di qualche mese.



EFFICACIA DELLA DULOXETINA NEL TRATTAMENTO DELLE DISCINESIE ORALI IN UN PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA DI PARKINSON

D. Imbesi, S. Marino, G. Polimeni, S.C. Passari, P. Bramanti

IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo"-Messina, Italia

Introduzione:

La duloxetina è un antidepressivo inibitore del reuptake di serotonina (5HT) e noradrenalina (NA). Non vi sono evidenze sul suo ruolo nel trattamento delle discinesie, piuttosto vi è uno studio che evidenzia la loro insorgenza dopo trattamento con tale farmaco ⁽¹⁾.

Obiettivo:

Obiettivo dello studio è descrivere il meccanismo d'azione della duloxetina nel trattamento delle discinesie orali in un paziente affetto da malattia di Parkinson (MP)

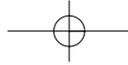
Materiali e metodi:

Descriviamo il caso di un paziente di 82 anni affetto, da 5 anni, da MP tremorigena-ipertonica bilaterale con maggiore compromissione destra, in trattamento con pramipexolo e L-Dopa. Lo studio scintigrafico dell'encefalo con DAT-SCAN ha confermato il deficit dopaminergico nei nuclei della base bilateralmente e la RMN encefalo ha mostrato un quadro di sofferenza ischemica cronica. Nell'ultimo anno insorgenza di deficit cognitivo (Mini Mental State Examination: 19,4/30) e depressione del tono dell'umore, per cui ha iniziato terapia con venlafaxina, zolpidem (sospesi poco dopo poichè non tollerati) e mirtazapina. Dopo 6 mesi, comparsa di discinesie orali e peggioramento del tono dell'umore, quindi veniva consigliata terapia con duloxetina.

Risultati:

Dopo circa 15 giorni di assunzione della duloxetina scomparsa delle discinesie orali, ma insorgenza di stato confusionale e disorientamento temporo-spaziale. Sospeso il farmaco regredivano gli effetti collaterali ma ricomparivano le discinesie.



**Conclusione:**

Il nostro caso evidenzia la risoluzione delle discinesie orali in un paziente parkinsoniano dopo trattamento con duloxetina. Tale farmaco inibisce il reuptake di 5HT e NA e, in minor misura, di dopamina. Poiché nel trattamento delle discinesie risultano efficaci i farmaci antidopaminergici, l'azione prodopaminergica della duloxetina non giustifica il suo effetto antidiscinetico con tale meccanismo. Studi sulla discinesia tardiva hanno evidenziato il ruolo dei recettori serotoninergici nella regolazione dei neuroni dopaminergici e delle discinesie orali ⁽²⁾, pertanto nel nostro caso è possibile ipotizzare un meccanismo d'azione serotoninergico nella risoluzione delle discinesie.

BIBLIOGRAFIA:

1. Deuschle M, Mase E, Zink M. *Dyskinesia during Treatment with Duloxetine*. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39:236-238.
2. De Deurwaerde' re P, Chesselet MC. *Nigrostriatal alter oral dyskinesia and c-fos expression induced by serotonin agonist 1-(m-chlorophenyl)piperazine in adult rats*. *The Journal of Neuroscience*, July 1, 2000, 20 (13):5170-5178.





PKAN ATIPICA AD ESORDIO GIOVANILE: DESCRIZIONE DI DUE FRATELLI

F. Preda (1), M. Sensi (2), R. Quatrone (2), S. Ceruti (3), O. Calabrese (4), E. Paolino (2), E. Granieri (1), M.R. Tola (2)

(1) U.O. Clinica Neurologica, Arcispedale S. Anna, Ferrara; (2) U.O. Neurologia, Arcispedale S. Anna, Ferrara; (3) U.O. Neuroradiologia, Arcispedale S. Anna, Ferrara; (4) U.O. Genetica Medica, Arcispedale S. Anna, Ferrara

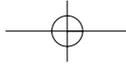
Background:

La degenerazione associata a pantotenato chinasi (PKAN) è una forma di neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro rara, caratterizzata da distonia progressiva con esordio entro i 10 anni. Circa il 25% degli affetti ha un quadro atipico con esordio più tardivo, preminenti disordini del linguaggio, disturbi psichiatrici ed una progressione più graduale della malattia.

Case report:

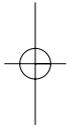
Donna di 18 anni. Nata da parto post-termine (liquido amniotico tinto). Giunge alla nostra attenzione nel 2009. Nel 2006, a seguito di eventi stressanti di natura sociale, la paziente ha cominciato a presentare chiusura in se stessa ed episodi di arresto del linguaggio. Da alcuni accertamenti eseguiti sono emersi disordini cognitivo-comportamentali; RM nella norma. È stato pertanto posto il sospetto di una genesi psichica del disturbo. Il quadro clinico è lentamente evoluto, l'eloquio è diventato pressoché incomprensibile e sono comparsi movimenti involontari della muscolatura mimica ed oromandibolare, posture anomale e movimenti involontari a carico della muscolatura cervicale e degli arti di sx. In anamnesi si segnala un fratello deceduto all'età di 24 anni per arresto cardiaco affetto da verosimili esiti di encefalopatia perinatale, che a 16 anni aveva presentato esordio di distonia cervicale e successivamente segmentaria. La RMN cerebrale effettuata in passato, ad una più attenta rivalutazione, evidenziava un quadro suggestivo di patologia da accumulo di ferro. Ipotesi confermata da altre indagini eseguite durante il ricovero. È stata pertanto eseguita valutazione genetica e ricerca della mutazione del gene PKAN2 (positiva per eterozigosi composta).

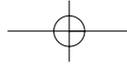




Discussione:

la Pkan rappresenta un disordine raro di difficile inquadramento diagnostico soprattutto nelle forme atipiche ad esordio giovanile-adulto. La definizione diagnostica della patologia ha consentito alla paziente di rientrare in un trial terapeutico con fer-rochelante e verosimilmente di porre diagnosi a posteriori anche per il fratello della paziente. Si sottolinea pertanto l'importanza di centri specializzati.





EMICOREA-EMIBALLISMO ACUTA IPSILATERALE AD UNA LESIONE ISCHEMICA CEREBRALE ACUTA NEL TERRITORIO DELL'ARTERIA CEREBRALE MEDIA

M.L. Praitano, S. Tamburin, C. Foscatto, A. Fiaschi, G. Zanette

Ospedale Pederzoli, Via Monte Baldo 24, 37019 Peschiera del Garda, Verona, Italy
Università di Verona, Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione,
Piazzale Scuro 10, 37134, Verona

Background.

I disturbi del movimento ipercinetici acuti sono rare presentazioni di stroke. Tali disturbi del movimento sono associati con stroke a tutti i livelli del circuito motorio controlaterale frontosubcorticale, compresa la corteccia sensori-motoria, i gangli della base, il talamo, la substantia nigra, il cervelletto, il tronco cerebrale e le loro connessioni. Casi isolati di ipercinesia acuta ipsilaterale a stroke sono stati segnalati, ma la loro fisiopatologia è sconosciuta.

Obiettivo.

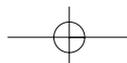
Comprendere la fisiopatologia dei disturbi del movimento ipercinetici acuti in seguito a stroke.

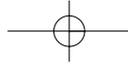
Metodi.

Riportiamo un caso di emicorea-emiballismo destra esordita acutamente dopo stroke nel territorio dell'arteria cerebrale media (ACM) destra.

Case Report.

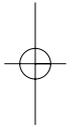
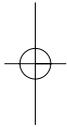
Una donna di 76 anni viene ricoverata per emiparesi acuta sinistra ed emicorea-emiballismo destra. L'anamnesi era negativa per eventi ischemici cerebrali. La risonanza magnetica dell'encefalo con sequenze in diffusione ha documentato una ischemia cerebrale nel territorio dell'ACM di destra. Le aree ischemiche comprendevano il nucleo caudato e la corteccia parietale di destra. L'EEG non mostrava attività epilettica. L'emicorea-emiballismo migliorava rapidamente e scompariva pochi giorni dopo.

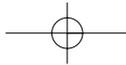




Conclusioni.

Le discinesie acute possono comparire raramente dopo stroke. Proiezioni dalla corteccia sensoria ai muscoli ipsilaterali sono state documentate nell'uomo. Lesioni al circuito motorio frontosubcorticale possono agire su tali proiezioni ipsilaterali e contribuire alla patogenesi di questo non comune disordine del movimento.





SINDROME COREICA IN CORSO DI GRANULOMATOSI DI WEGENER

E. Unti¹, L. Kiferle¹, P. De Feo¹, D. Frosini¹, D. Martino², R. Ceravolo¹

¹ Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Pisa, ² Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche dell'Università di Bari

Introduzione:

la granulomatosi di Wegener è una vasculite dei piccoli vasi che interessa prevalentemente gli apparati respiratorio e renale, mentre non sono descritte complicazioni neurologiche.

Case report:

uomo di 72 anni con diagnosi di Granulomatosi di Wegener dal 1999, lamenta comparsa dal 2003 di "ipercinesia diffusa" in assenza di familiarità per malattie neuropsichiatriche.

Materiali e metodi:

All'esame obiettivo deambulazione eseguita a basi allargate parassitata da movimenti involontari di tipo coreico prevalentemente agli arti superiori ed al tronco. Ipotonia muscolare lieve agli arti superiori. Tic verbali. Quadro cognitivo compatibile con MCI tipo amnesico.

Indagine genetica per HD, HDL2, SCA-17: negativa.

PET con FDG: ipometabolismo fronto-temporale sinistro, relativo ipermetabolismo striatale destro ed ipometabolismo talamico sinistro.

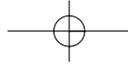
RMN encefalo: ipointensità a livello della sostanza nera, dei nuclei pallidi, putamen e caudati bilateralmente senza segni di atrofia, verosimilmente in relazione ad anormali depositi di ferro. TC cranio negativa per calcificazioni dei nuclei della base.

Esame liquor: nella norma. Metabolismo del rame e del ferro: nella norma. Negativa la ricerca di acantociti.

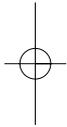
Ricerca di Anticorpi anti-nuclei della base (ABGA) (siero e liquor): positiva per una banda di 45kDa.

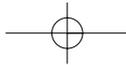
Nel follow-up netto miglioramento delle ipercinesie coreiche con basse dosi di tetra-benzina.



**Discussione:**

sono descritti casi di Lupus Eritematosus Sistemico e di Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi associate a disturbi del movimento e sindromi ipercinetiche su base autoimmune (corea di Sydenham, PANDAS). In questi casi le bande di ABGA più comunemente riscontrate sono di 60 kDa, 45 kDa e 40 kD, ed in particolare la banda 45 kDa è più comunemente associata a fenotipo coreico. Nel presente caso il riscontro di positività per questo tipo di ABGA, pur potendo non rivestire un chiaro significato patogenetico, supporta la possibile natura autoimmune della sindrome coreica non altrimenti spiegabile in associazione con la granulomatosi di Wegener.





DEMENZA E PARKINSONISMO SECONDARI AD IDROCEFALO NORMOTESO IN UNA PAZIENTE CON NEURINOMA DELLA CAUDA

C. dell'Aquila^{1,2}, F. Carnicella¹, F. Inversi¹, G. Masi¹, R. Mastronardi^{1,2}, G. Straffella¹, M. Tursi², T. Scarabino³, R. Mignini⁴, L. Serlenga¹

1. U.O. Neurologia, Ospedale "L. Bonomo" di Andria; 2. Dipartimento Scienza Neurologiche e Psichiatriche Università degli Studi di Bari; 3. U.O. Radiologia, Ospedale "L. Bonomo" di Andria; 4. U.O. Neurochirurgia, Ospedale "L. Bonomo" di Andria

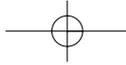
Introduzione:

L'idrocefalo rappresenta una complicanza nota ma infrequente dei tumori della cauda; nella maggior parte dei casi riportati in letteratura è descritta ipertensione endocranica e i sintomi più frequentemente riportati sono papilledema, demenza e, raramente, parkinsonismo.

Caso clinico:

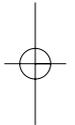
Riportiamo il caso di una donna di 52 anni con storia da circa 1 anno di depressione, rallentamento ideo-motorio, deficit mnesici e difficoltà nello svolgimento delle attività di vita quotidiana ad andamento progressivo. Alla nostra prima osservazione si evidenziava un quadro di decadimento cognitivo severo con deficit di attenzione e memoria, riduzione della fluenza verbale, aprassia ed un parkinsonismo lieve prevalente all'emisoma di destra. La RMN encefalo mostrava una condizione di idrocefalo con spiccata asimmetria dei ventricoli laterali essendo il sinistro più dilatato. L'esame liquorale evidenziava marcata proteinorachia, in assenza di ipertensione. La RMN del rachide evidenziava la presenza di un tumore spinale a livello della radice L1. La paziente veniva quindi sottoposta ad intervento di laminectomia ed asportazione della neoplasia; veniva posta diagnosi istologica di Schwannoma. Al follow up ad 1 ed a 4 mesi dall'intervento la paziente ed i familiari riferivano netto miglioramento del quadro clinico con recupero dell'autonomia nelle attività di vita quotidiana. Tuttavia l'esame neurologico e neuropsicologico mostravano persistenza del quadro di decadimento cognitivo severo. Analogamente, alla RM encefalo di controllo ad 1 e 4 mesi, il quadro radiologico risultava invariato. La RMN lombo-sacrale eseguita a 4 mesi evidenziava persistenza del processo espansivo a carico della radice di L1 nella sua porzione endocanalare.

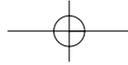




Discussione:

i tumori della cauda vanno presi in considerazione nella diagnosi differenziale in presenza di demenza o parkinsonismo associati ad idrocefalo. L'aumento delle proteine liquorali secrete da tali tumori è ritenuto responsabile dell'idrocefalo. Il mancato miglioramento clinico della nostra paziente a seguito dell'intervento può essere attribuito alla persistenza della porzione endocanale del neurinoma.





ASSOCIAZIONE FRA DEFICIT COGNITIVO E AMILOIDOSI IDIOPATICA (TIPO AL): DESCRIZIONE DI UN CASO

F. Cordici, L. De Santi, S. Passari, E. Palella, S. Marino, E. Sessa, P. Bramanti

IRCCS Centro Neurolesi “Bonino-Pulejo”, Messina, Italia

Introduzione

L'amiloidosi è un disturbo del *misfolding* proteico caratterizzato dal deposito extracellulare di fibrille proteiche a basso peso molecolare. La causa della produzione di amiloide e del suo deposito nei tessuti è sconosciuta. Attualmente si conoscono tre forme di amiloidosi ad interessamento sistemico: l'amiloidosi primitiva o idiopatica (forma AL), acquisita o reattiva (forma AA) e l'amiloidosi ereditaria. Nell'amiloidosi AL, depositi intracranici di amiloide sono stati trovati solo in siti anatomici dove la barriera emato-encefalica è incompleta ma non a livello della corteccia o della sostanza bianca sottocorticale (1).

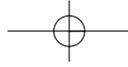
Obiettivi

Descrivere un caso di associazione di demenza e amiloidosi primitiva AL e *review* della letteratura.

Caso clinico

Un uomo di 55 anni affetto da amiloidosi tipo AL, diagnosticata un anno prima, è giunto alla nostra osservazione per disturbi di memoria, concentrazione e attenzione esorditi due mesi prima. All'esame mostrava andatura a base lievemente allargata e modesta ipotrofia muscolare. La valutazione neuropsicologica completa evidenziava deficit nell'apprendimento e nel recupero di nuove informazioni, compromissione del *problem solving* e delle funzioni esecutive. Una RMN dell'encefalo mostrava soltanto lieve gliosi post-ischemica in assenza di atrofia corticale e sottocorticale. Altre cause di demenza primaria e secondaria sono state escluse e non si rilevava familiarità per disturbi cognitivi. Al *follow-up*, dopo sei mesi il quadro clinico era invariato.



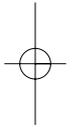
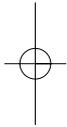


Conclusioni

Nell'amiloidosi tipo AL non sono stati dimostrati depositi a livello della corteccia e della sostanza bianca sottocorticale. Tuttavia, è stato recentemente descritto un caso di encefalite progressiva fatale in un giovane adulto con angiopatia amiloide AL e riscontro *post-mortem* di leucoencefalopatia con estesa deposizione di amiloide a livello dei vasi della sostanza bianca encefalica, talamo e gangli della base (2). A nostro avviso, per quanto non ancora descritto, non si può escludere un nesso causale fra amiliodosi AL e il disturbo cognitivo. Il meccanismo patogenetico sottostante potrebbe essere rappresentato dalla deposizione di amiloide AL a livello cortico-sottocorticale cerebrale.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bohl J, Störkel S, Steinmetz H. Involvement of the central nervous system and its coverings in different forms of amyloidosis. *Prog Clin Biol Res* 1989;317:1007-19.
- (2) Schröder R, Deckert M, Linke RP. Novel isolated cerebral AL lambda amyloid angiopathy with widespread subcortical distribution and leucoencefalopathy due to atypical monoclonal plasma cell proliferation, and terminal systemic gammopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68(3):286-99.



PARKINSON-DEMENZA IN PAZIENTE CON IPERMETABOLISMO STRIATALE ED ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

V. Nicoletti, C. Rossi, P. De Feo, U. Bonuccelli, R. Ceravolo

Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Pisa

Introduzione.

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) può esordire talora con disturbi del movimento, in particolare sindromi coreiche. Sono riportati, tuttavia, anche distonia, ballismo, decadimento cognitivo e parkinsonismo. L'ipermetabolismo dei nuclei della base è un reperto infrequente, spesso associato patogeneticamente a disordini autoimmuni e clinicamente a sindromi coreiche e disturbi neuropsichiatrici.

Case report.

Donna di 64 anni con esordio subacuto di decadimento cognitivo e turbe del comportamento seguiti dalla comparsa di tremore arto superiore destro, disturbo della deambulazione, disartria e lieve disfagia per i liquidi.

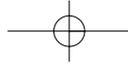
Materiali e metodi.

All'esame obiettivo deambulazione a piccoli passi con atteggiamento rigido di testa e collo, riduzione bilaterale delle sincinesie pendolari; bradicinesia globale; tremore posturale arto superiore destro; lieve dismetria arti superiori, tetraiperreflessia. Alla valutazione neuropsicologica compromissione delle funzioni frontali.

SPECT cerebrale con ¹²³I-Ioflupano negativa per degenerazione nigrostriatale; alla SPECT con ⁹⁹Tc-ECD ipoperfusione fronto-temporale bilaterale e parietale prevalentemente sinistra.

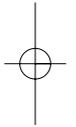
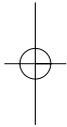
RM encefalo: multiple focalità sottocorticali iperintense in T2 e variamente ipointense in T1 e numerose iperintensità puntiformi in T2 nei gangli della base e pars compatta sostanza nera.

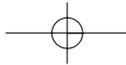
Esame del liquor nella norma ed angiografia cerebrale non suggestiva di vasculite. Alla PET con FDG ipermetabolismo dei putamen e caudati bilateralmente. Riscontro di positività degli anticorpi anticardiolipina IgM (>64,7), degli anticorpi anticoagulanti tipo lupus e del fattore reumatoide. In corso il dosaggio degli anticorpi antistriato.



Conclusioni.

In letteratura sono descritti pochi casi di parkinsonismo legati ad APS. Nella nostra paziente nonostante la presenza di lesioni vascolari a carico dei gangli della base, il quadro extrapiramidale e la compromissione delle funzioni del lobo frontale, possono essere legati ad una disfunzione dello striato conseguente all'attivazione degli interneuroni striatali da parte degli anticorpi. L'ipermetabolismo dei caudati e dei putamen potrebbe infatti riflettere un'aumentata attività della via indiretta dei gangli della base.





PARKINSONISMO A TIPO DEGENERAZIONE CORTICO-BASALE E STATO DI MALE NON CONVULSIVO IN UN CASO DI MALATTIA DI CREUTZFELD-JAKOB

V. Toni?, A. Vasquez?, M. Marra?, G. Trianni?, M. Baldassarre?

? U.O.C. Neurologia - P.O. "F. Ferrari" - Casarano (LE);

? U.O.C. Neurologia - Osp. "V. Fazzi" - Lecce

Introduzione

Descriviamo un caso di Malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD) confermata patologicamente, caratterizzato da molteplici aspetti clinici inusuali.

Materiali e metodo

Donna di 66aa., giunta a ricovero per disturbi comportamentali, depressione, rallentamento motorio.

Obiettività

all'ingresso: turbe cognitive fluttuanti, lieve mutacismo, rallentamento ideo-motorio, nonché rigidità all'emisoma sinistro con movimenti di "levitazione" dell'arto superiore (a tipo "arto alieno"); ciò poteva deporre per un'iniziale Degenerazione Cortico-Basale. Non mioclono.

EEG: all'ingresso attività theta-delta diffusa; dal successivo controllo attività parossistica diffusa, prevalente a destra, che recedeva dopo lorazepam e.v., senza modificazioni della clinica (confusione, agitazione, riduzione della vigilanza ingravescenti); tali reperti ponevano il dubbio di uno stato di male non convulsivo. Terapie antiepilettiche inefficaci.

Dopo 2 mesi comparsa di attività periodica diffusa tipica, con punte lente bi-trifasiche.

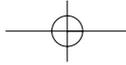
RMN encefalo: I esame normale; al II controllo iperintensità, specie in diffusione, di nucleo caudato e corteccia cerebrale, con netta prevalenza destra, asimmetria mantenutasi per mesi.

Proteine 14-3-3 e tau nel liquor: positive.

Lento deterioramento delle condizioni cliniche. Exitus 20 mesi dopo l'esordio.

Reperto neuropatologico: compatibile con CJD (forma classica).





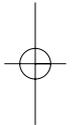
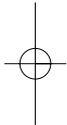
Discussione

Il caso descritto è peculiare per la presenza, specie in fase iniziale, di molteplici aspetti atipici:

- fenomeno a tipo “*arto alieno*”, segnalato talora in letteratura.
- *EEG suggestivo di stato di male non convulsivo*, descritto in osservazioni isolate.
- *coesistenza* delle suddette manifestazioni *nello stesso paziente*, riportata eccezionalmente.
- *asimmetria dei reperti RMN*.
- *durata di malattia* particolarmente lunga.

Ciò, a nostro avviso, sottolinea che:

- la Degenerazione Cortico-Basale rientra nella diagnosi differenziale della CJD, accanto ad altri parkinsonismi quali la Malattia a corpi di Lewy
- la CJD dovrebbe essere maggiormente considerata nella diagnosi differenziale delle sindromi epilettiche, in particolare dello stato di male non convulsivo
- anche la simmetria dei reperti neuroradiologici, riconosciuta come tipica della CJD, presenta eccezioni, quanto meno nelle fasi iniziali.



DISTONIA FOCALE CON DETERIORAMENTO COGNITIVO O PRESENTAZIONE ATIPICA DI DEGENERAZIONE CORTICOBASALE?

I. Paolino, S. Luzzi, M. Danni, L. Provinciali

Dipartimento di Neuroscienze, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione

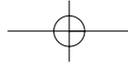
La Degenerazione Corticobasale (CBD) è una malattia sporadica, che si manifesta tra la VI e l'VIII decade di vita, caratterizzata da disordini del movimento quali distonia, mioclono e sindrome rigido-acinetica con segni corticali asimmetrici come deficit sensitivi, sindrome dell'arto alieno ed aprassia. Sebbene la distonia sia spesso associata alla CBD, la reale frequenza, la natura e l'estensione delle manifestazioni distoniche nella CBD non sono ancora ben documentate.

Caso clinico

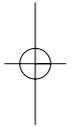
Donna di 69 anni giunta alla nostra osservazione per una sintomatologia insorta all'incirca 2 anni prima con movimenti involontari all'arto superiore dx ed impaccio motorio, ad andamento lentamente peggiorativo. L'esame obiettivo evidenziava una sindrome rigido-acinetica all'emisoma dx ed ipertono plastico con atteggiamenti distonici all'arto superiore dx in adduzione, intrarotazione e flessione dell'avambraccio sul braccio e della mano e delle dita sul polso. La valutazione neuropsicologica mostrava deficit visuo-spaziali, discalculia e stereoagnosia. Non veniva rilevata aprassia. Gli esami ematochimici, l'immunologia, la funzionalità tiroidea, la ceruloplasminemia, le esosaminidasi (A e B) risultavano nella norma. L'indagine genetica per DYT1 era negativa. L'EEG e l'EMG-ENG erano negativi. L'RM encefalo mostrava un'atrofia diffusa. La SPECT (m99Tc-ECD) evidenziava lieve riduzione della perfusione a livello della corteccia parietale di grado maggiore a destra. La 123-I- FP-DATSCAN risultava nella norma. La paziente veniva trattata con tossina botulinica tipo A a livello dei muscoli FCR, FCU e BB dx con notevole miglioramento clinico.

Conclusioni

Tale caso clinico ha mostrato alcune caratteristiche cliniche e neuropsicologiche indicative per CBD come la distonia dell'arto superiore dx e la sindrome extrapiramidale dx associate a deficit visuo-spaziali, discalculia e stereoagnosia. In contrasto



con tale ipotesi è l'assenza di aprassia. D'Altra parte in letteratura sono stati riportati disturbi cognitivi in pazienti affetti da distonia focale. Sicuramente questo caso può essere interpretato sulla base del substrato anatomico-funzionale correlato che può essere comune ad entrambe le patologie.





ESORDIO DI MALATTIA COME ATASSIA MIOCLONICA IN DEMENZA DA MUTAZIONE DE NOVO DEL GENE DELLA PRESENILINA 1

G. Di Fede¹, F. Girotti¹, M. Catania¹, G. Rossi¹, O. Bugiani¹, F. Tagliavini¹, D.Uccellini² V. Giarracca³, M. Noce², C. Pianezzola³

¹ Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “Carlo Besta” Milano

² U.O.S. Neurologia-Neurofisiologia P.O. Tradate, A.O. “Ospedale di Circolo di Busto A.

³ U.O. Neurologia Università degli Studi dell’Insubria Varese

Introduzione:

le demenze ad esordio precoce sono frequentemente causate da una mutazione del gene della presenilina 1 (PS1) sul cromosoma 14 e possono presentare caratteristiche cliniche eterogenee.

Caso clinico:

una donna di 37 aa giungeva alla nostra osservazione lamentando un disturbo dell'affettività ed umore reattivi a delusione affettiva con difficoltà di concentrazione sul lavoro. In anamnesi familiare un fratello di 39 anni, gravemente invalido per demenza, tetraparesi con atassia e mioclono esorditi 3 anni prima ed imputati a complicanze di grave tossicofilia. Padre e nonna paterna deceduti con demenza precoce. La paziente alla prima valutazione neurologica presentava moderata distimia con deficit di concentrazione ed un punteggio al MMSE di 25/30 in assenza di altri deficit all'esame neurologico eccetto che una lieve iperreflessia OT agli arti inferiori. Gli esami ematici di routine, il dosaggio della Vit B12 e Folati e la funzionalità tiroidea risultavano nella norma. Anche una valutazione Elettroencefalografica e un esame di RMN encefalo non mostravano anomalie. Venne intrapresa terapia con SSRI e Benzodiazepine. Ad una seconda valutazione a distanza di circa 5 mesi evidenza di lieve deficit cognitivo caratterizzato da difetti di concentrazione, e finalizzazione attentiva, in assenza di deficit espressivi del linguaggio ma eloquio scandito, MMSE: 15/30; lieve atassia degli arti con piccoli movimenti mioclonici d'azione. Venivano effettuati esami per la valutazione del metabolismo del rame, esame del liquido cefalorachidiano comprensivo di IEF, proteina tau e proteina prionica nella norma; EEG: disfunzione lenta a 3-6 Hz, con aspetti di ipereccitabilità per piccoli complessi punta-onda in sede fronto-temporale bilateralmente o diffusi; PEM corticali desincronizzati, tempi di latenza e tempo di conduzione centrale aumentati; SPECT cerebrale: modesta ipoperfusione lobi parietali e nuclei della base bilate-



ralmente. Al follow-up a distanza di 10 mesi ulteriore peggioramento del deficit cognitivo con acalculia, aprassia ideativa e disturbi del linguaggio associato a disturbi comportamentali, permanevano segni piramidali, mioclono e disturbi cerebellari. L'indagine di genetica molecolare effettuata escluse Huntington, SCA 1 2 3 6 17 19, DRPLA, ma rilevava la mutazione de novo P117A della PS1 che risultava presente anche nel fratello della paziente.

Conclusioni:

l'esordio contemporaneo precoce di disturbi cognitivi-comportamentali con un quadro di atassia mioclonica pone la necessità di una corretta diagnosi differenziale con le sindromi evolutive caratterizzate da mioclono-epilessia-demenza.

Il nostro caso confermerebbe l'ampio spettro fenotipico delle mutazioni della PS1 (dalle forme di demenza precoce alle manifestazioni atassiche con mioclono).



IL TREMORE ESSENZIALE: UTILIZZO DI PRAMIPEXOLO IN UN CASO CLINICO

P. Bruno¹, C. Paci², R. Gragnaniello¹, A. Di Gioia¹, F. Argenzio³

¹Unità Valutazione Alzheimer ASL NA2 Nord

²Unità Operativa Neurologia Osp. San Benedetto del Tronto

³Direttore sanitario distretto di Giugliano ASL NA2 Nord"

Introduzione:

Il tremore essenziale, con la malattia di Parkinson, è il disturbo del movimento più comune dell'anziano.

Attualmente il trattamento del tremore essenziale, soprattutto nei pazienti con sintomatologia grave, risulta essere di limitata efficacia.

Il pramipexolo è un farmaco efficace in pazienti con tremore resistente alla terapia farmacologica antiparkinsoniana ottimale (Pogarel O et al J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;). Lo scopo della descrizione del caso clinico è di evidenziare un miglioramento efficace del tremore essenziale dopo terapia con Pramipexolo.

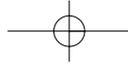
Materiali e metodi:

Il Sig.re Antonio di 73 anni, affetto da tremore essenziale, presenta limitazione delle attività quotidiane semplici e strumentali, ADL 4/6; IADL 4/8; funzioni cognitive conservate MMSE 27/30; lieve alterazione del tono dell'umore GDS 25/30, anamnesi positiva per disturbo bipolare in attuale remissione sintomatologica senza apporto farmacologico da circa venti anni. Giunge alla nostra osservazione in terapia farmacologica con L-dopa da circa sei mesi, senza aver notato alcuna modificazione sintomatologica del tremore. Si decide dopo attenta valutazione clinica e strumentale di iniziare terapia con pramipexolo 0,18 mg per tre volte al dì, effettuando periodici controlli del "grading" del tremore secondo la classificazione più recente di Deuschl (1998). I miglioramenti sono stati evidenti già dopo la seconda settimana di terapia.

Risultati:

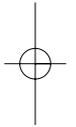
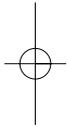
Il paziente attualmente dopo un mese di terapia con pramipexolo presenta notevole riduzione del tremore d'azione, non depresso con normale tono dell'umore, ed ha recuperate molte funzioni di attività quotidiane e strumentali.





Conclusioni:

Il pramipexolo, si è dimostrato nel nostro caso clinico un farmaco efficace per controllare il sintomo tremore nel paziente affetto da tremore essenziale, e per migliorare il tono dell'umore.



SINGHIOZZO ASSOCIATO ALLA TERAPIA DOPAMINO AGONISTA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

M. Coletti Moja, L. Sosso, M. Maniscalco, M. Gionco

Divisione di Neurologia, Ospedale Mauriziano, Torino

Il singhiozzo è un raro effetto collaterale della terapia anti parkinsoniana riportato recentemente in letteratura. In questi reports descritti farmaci dopamino agonisti (pramipexolo, piribedil e pergolide) sembrano avere un ruolo scatenante. Molto recentemente anche la levodopa ha provocato in un anziano paziente parkinsoniano de novo un severo singhiozzo. Noi riportiamo il caso di un soggetto di 62 anni con un'anamnesi di ipertensione arteriosa che ha sviluppato un lieve tremore dell'arto superiore destro seguito, dopo alcuni mesi, da un impaccio dell'arto inferiore destro. Dopo un anno comparsa di tremore a riposo, bradicinesia con rigidità ed atteggiamento camptocormico con ipomimia. La Rmn encefalica è risultata normale e la Spect con DaTScan ha mostrato una modesta ipocaptazione del putamen e del pallido di sinistra. Formulata quindi la diagnosi di Malattia di Parkinson il paziente ha iniziato una terapia con Pramipexolo 0,18 mg tre volte al giorno. Dopo pochi giorni comparsa di singhiozzo, ad intensità crescente, persistente per circa 10 giorni anche dopo la sospensione del farmaco. Si è quindi tentato un trattamento con Ropinirolo a lento rilascio 2 mg al dì ma subito seguito da una ripresa del singhiozzo con sospensione della terapia e persistenza del sintomo per circa una settimana. Nessuna terapia sintomatica ha giovato nel trattamento dei due episodi di singhiozzo. Successivamente il paziente ha iniziato Rasagilina 1 mg e, dopo alcuni giorni, Levodopa 100 mg tre volte al giorno senza effetti collaterali e con beneficio sulla sintomatologia. Il singhiozzo è un fenomeno comune nell'uomo ma la sua fisiopatologia rimane tuttora incerta. Molto probabilmente è coinvolta la via dopaminergica e vengono descritti casi di successo nel suo trattamento sia con farmaci dopamino agonisti (pramipexolo) che antagonisti (neurolettici). Per quanto ci è noto questo è il primo caso descritto di singhiozzo intrattabile legato all'assunzione di entrambi i farmaci dopamino agonisti non ergolinici disponibili sul mercato, incluso il ropinirolo RM, indicando che questo effetto collaterale sembra in relazione alla classe degli agenti dopamino agonisti e non solamente ad una singola molecola dopamino agonista.

STUDIO NEUROFISIOLOGICO IN TRE PAZIENTI CON DISTONIA DA LESIONE FOCALE DEI GANGLI DELLA BASE

C. Trompetto, L. Avanzino, L. Marinelli, L. Mori, G. Abbruzzese

Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica, Università di Genova

Introduzione:

La Stimolazione Magnetica Transcranica ha fornito importanti contributi nel comprendere i meccanismi fisiopatologici alla base della distonia, grazie alla possibilità di valutare sia l'eccitabilità del sistema cortico-spinale che l'eccitabilità dei circuiti intracorticali.

Obiettivi:

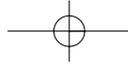
la SMT è stata utilizzata soprattutto nei pazienti affetti da distonia primaria. Lo studio dei pazienti affetti da distonia secondaria a lesione dei gangli della base, tuttavia, potrebbe fornire dati molto importanti, soprattutto in considerazione della possibilità di correlare il dato neurofisiologico con la localizzazione della lesione.

Metodi:

a tal fine abbiamo studiato tre pazienti (una donna di 50 anni e due uomini, di 46 e 60 anni) affetti da distonia dell'arto superiore conseguente a stroke. La donna presentava una lesione focale a carico del putamen, mentre nei due uomini la lesione era più vasta, a carico del pallido e della capsula interna in un caso, coinvolgente tutto lo striato, la capsula interna e la sostanza bianca sotto-corticale nell'altro. Tutti e tre i pazienti avevano recuperato completamente il deficit motorio secondario allo stroke. Le risposte sono state registrate dai muscoli della mano bilateralmente. Abbiamo valutato l'eccitabilità corticospinale (soglia ed ampiezza dei potenziali motori) e l'eccitabilità dei seguenti circuiti inibitori intracorticali: inibizione intracorticale a breve latenza (SICI), inibizione intracorticale a lunga latenza (LICI) ed inibizione indotta da uno stimolo afferente a breve latenza (SAI).

Risultati:

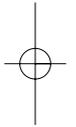
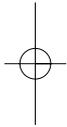
ad eccezione della SICI, bilateralmente assente nella nostra paziente, i restanti risultati inerenti l'eccitabilità intracorticale sono risultati nella norma. Tutti i pazienti,



invece, hanno presentato un notevole grado di iper-eccitabilità cortico-spinale nel lato affetto, nonostante la considerevole compromissione delle vie motorie discendenti presente in due dei tre casi esaminati.

Conclusioni:

l'iper-eccitabilità del sistema cortico-spinale è risultata essere la caratteristica comune nei pazienti esaminati, verosimilmente responsabile non solo dell'ottimo recupero motorio, ma anche della comparsa della distonia.



DEEP BRAIN STIMULATION NEL GLOBO PALLIDO INTERNO PER DISTURBI RARI DEL MOVIMENTO. REPORT DI TRE CASI DI COREA E NEURODEGENERAZIONE DA ACCUMULO DI FERRO

D. Servello (1), M. Sassi (1), A. Brambilla (2), S. Defendi (2), M. Porta (2)

(1) Neurosurgical Division, Functional Neurosurgery Unit, IRCCS Galeazzi, Milan

(2) Movement Disorders and Tourette Center, IRCCS Galeazzi, Milan

Obiettivo:

valutare l'efficacia della DBS bilaterale nel Globo pallido Interno, nel trattamento di disturbi del movimento altamente invalidanti, refrattari agli approcci terapeutici conservativi.

Background:

negli ultimi anni la DBS è stata proposta come terapia di supporto al già multidisciplinare approccio nel trattamento di complessi disturbi del movimento e quadri neuro-comportamentali come la Sindrome di Tourette, disturbo ossessivo-compulsivo, e depressione resistenti agli approcci conservativi

Il ricorso alla DBS nel trattamento di quadri coreici e nella degenerazione da accumulo di ferro è già riportata in letteratura.

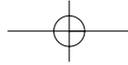
Descriviamo di seguito la nostra esperienza con due pazienti affetti da rilevanti manifestazioni coreiche ed un paziente con diagnosi di neurodegenerazione da accumulo di ferro (NBIA), caratterizzato da distonia e tremor parkinsoniano.

Metodi:

il primo paziente è un uomo di 28 anni con una forma giovanile (Westphal) di Corea di Huntington, con importante deterioramento psichico, rigidità e movimenti coreici del tronco e degli arti che pregiudicano la possibilità di deambulazione.

Il secondo caso è una paziente di 34 anni, con un quadro di movimenti coreici agli arti superiori che determinano una rilevante compromissione delle attività quotidiane. All'età di 16 anni era stata sottoposta a talamotomia destra con temporaneo miglioramento dei sintomi.

Il terzo caso riguarda una donna di 38 anni con diagnosi di NBIA; le numerose risonanze di controllo documentano un accumulo di ferro nel globo pallido interno bilaterale



Risultati:

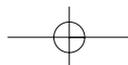
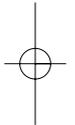
i tre pazienti sono stati trattati con numerose terapie farmacologiche e con tossina botulinica di tipo A con

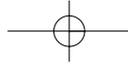
Infiltrazioni intramuscolari, tuttavia il quadro motorio non ha dimostrato miglioramenti.

La DBS nel Gpi posteriore (motorio) è stata quindi presa in considerazione, determinando un miglioramento clinico nei tre pazienti.

Conclusioni:

i risultati incoraggianti sembrano confermare la DBS come una procedura terapeutica aggiuntiva, con bassa morbilità se praticata da personale esperto, e dovrebbe essere presa in considerazione per quei pazienti le cui condizioni generali non traggono beneficio dai trattamenti conservativi.





PRESENTAZIONE E DISCUSSIONE DEI POSTER GRUPPO 3

ANALISI DI MOVIMENTI UNIMANUALI E BIMANUALI DELLE DITA IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI TOURETTE

^{1,2}L. Avanzino, ³E. De Grandis, ³M. Mirabelli, ²A. Tacchino, ²M. Bove,
⁴D. Martino, ¹E. Pelosin, ³E. Veneselli E, ¹G. Abbruzzese

¹ Department of Neurosciences, Ophthalmology & Genetics- Genova, Italy

² Department of Experimental Medicine – Section of Human Physiology - Genova, Italy

³ Operative Unit of Child Neuropsychiatry, Department of Neurosciences, Ophthalmology and Genetics, G Gaslini Institute- Genova, Italy

⁴ Department of Neurological and Psychiatric Sciences- Bari, Italy

Introduzione:

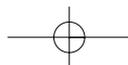
La sindrome di Tourette (GTS) è una malattia dello sviluppo nervoso caratterizzata dalla presenza di tics vocali e motori. La fisiopatologia della GTS non è stata del tutto chiarita anche se diversi studi hanno evidenziato una anormale organizzazione di zone del cervello coinvolte nel controllo motorio come la corteccia sensori- motoria, i gangli della base e il corpo calloso. Tuttavia, nessuno studio ha analizzato se l'esecuzione di movimenti di opposizione delle dita è integra in pazienti affetti da GTS.

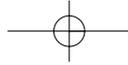
Metodi.

Nove pazienti affetti da GTS e tredici soggetti sani (NS) sono stati reclutati per lo studio. I soggetti indossavano con entrambe le mani un guanto ingegnerizzato per lo studio dei movimenti delle dita. E' stato richiesto ai soggetti di eseguire i seguenti compiti: 1) con la mano destra movimenti di opposizione (pollice verso indice, medio, anulare, mignolo) seguendo un metronomo impostato ad 1Hz, 1.5Hz e 2Hz (uniSEQ); 2) lo stesso compito con entrambe le mani (biSEQ). Sono stati analizzati i seguenti parametri: Durata del tocco (TD), Intervallo tra due tocchi successivi (ITI) e percentuale di sequenze corrette (SEQc).

Risultati:

I pazienti affetti da GTS presentavano durante l'esecuzione dell'uniSEQ, rispetto ai NS, un aumento della durata di TD ($p < 0.05$), una riduzione di ITI ($p < 0.05$) e una

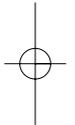


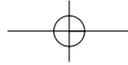


riduzione del numero di SEQc. Durante l'esecuzione della biSEQ, tali differenze non erano più evidenti e, mentre i NS eseguivano meno SEQc con la mano sinistra rispetto alla destra ($p < 0.05$), tale differenza non era evidenziabile nei pazienti con GTS.

Discussione.

I pazienti affetti da GTS presentano un'alterazione dei parametri cinematici quando gli eseguono un compito sequenziale con la mano destra. Tale dato può essere interpretato nell'ambito di un'alterazione nei processi di integrazione sensori-motoria. Quando eseguono il compito con entrambe le mani, la performance della mano destra migliora e presentano una elevata simmetria nell'esecuzione tra le due mani, suggerendo un anomalo funzionamento del controllo callosale del movimento.





IL TEMPO DI REAZIONE CORRELA CON L'APPRENDIMENTO ESPLICITO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

L. Marinelli, B. Perfetti, C. Moisello, A. Di Rocco, D. Eidelberg, G. Abbruzzese, M.F. Ghilardi

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica, Università di Genova (Marinelli, Abbruzzese)

Department of Physiology and Pharmacology, CUNY Medical School, New York (Perfetti, Moisello, Ghilardi)

NYU Parkinson and Movement Disorders Center, New York (Di Rocco)

Center for Neurosciences, North Shore-Long Island Jewish Health System, Manhasset, NY (Eidelberg)

Introduzione

L'acinesia è considerata una caratteristica fondamentale della malattia di Parkinson (PD) ed è caratterizzata sul piano neurofisiologico, dall'aumento del tempo di reazione. Nel breve tempo che intercorre tra la presentazione dello stimolo e l'inizio del movimento sono coinvolti processi di tipo attentivo, decisionale e di programmazione del movimento. Alcuni di questi processi cognitivi sono coinvolti anche nell'apprendimento visuo-spaziale, anche in assenza di movimento.

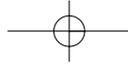
Obiettivo

Verificare se la preparazione del movimento e l'apprendimento visuo-spaziale condividono simili risorse cognitive.

Metodi

Abbiamo valutato 23 pazienti con PD (Stadio I e II di Hoehn & Yahr) e 13 soggetti sani confrontabili per età mediante due compiti, durante i quali 8 bersagli posti radialmente rispetto ad un centro venivano mostrati su uno schermo alla frequenza di 1 Hz. Nel primo compito i soggetti dovevano raggiungere i bersagli, che comparivano uno alla volta in ordine casuale, muovendo un cursore su una tavoletta grafica con la mano destra (paradigma a tempo di reazione). Nel secondo compito i bersagli venivano mostrati in un'ordine predefinito che il soggetto imparava mediante sola osservazione (apprendimento visivo di sequenza).



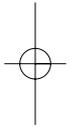
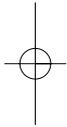


Risultati

I tempi di reazione e di movimento erano significativamente più elevati nei pazienti rispetto ai controlli ($p < 0.02$). Nei pazienti l'apprendimento della sequenza era ridotto rispetto ai controlli ($p < 0.001$). Nei pazienti, ma non nei controlli, i tempi di reazione e gli indici di apprendimento della sequenza erano inversamente correlati ($p < 0.0003$).

Conclusioni

La presenza di correlazione tra i tempi di reazione e gli indici di apprendimento esplicito della sequenza suggeriscono che la preparazione del movimento e l'apprendimento visivo dichiarativo possano condividere risorse cognitive simili, quali l'attenzione e la memoria di lavoro.



STUDIO SPONTANEO MONOCENTRICO IN APERTO PER VALUTARE LA COMPARSA DI FLUTTUAZIONI MOTORIE SUBCLINICHE IN PAZIENTI PARKINSONIANI DE NOVO

L. Vacca, P. Grassini, M. Torti, A. Lenner, F.G. Radicati, F. Stocchi

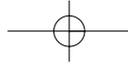
IRCCS San Raffaele Pisana - Roma - Via della Pisana 236

Le complicanze motorie sono uno dei fattori maggiormente limitanti nella cura a lungo termine dei pazienti con Malattia di Parkinson. La stimolazione pulsatile dei recettori post sinaptici dovuta all'uso di farmaci a breve emivita come la levodopa sembra essere un fattore determinante. Le oscillazioni nei livelli plasmatici di levodopa produrrebbero precocemente livelli oscillanti di dopamina con conseguente stimolazione pulsatile postsinaptica e sbilanciamento dei gangli della base. La comparsa delle discinesie determinerebbe il momento in cui i sistemi di compenso intracerebrali verrebbero meno.

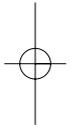
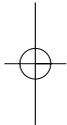
Questo protocollo è stato disegnato per studiare la presenza di fluttuazioni motorie precliniche, ovvero fluttuazioni nelle capacità motorie non apprezzabili dal paziente ma comunque presenti, che dimostrerebbero che anche nelle fasi precoci di malattia i livelli oscillanti di levodopa producono una stimolazione pulsatile e quindi non fisiologica.

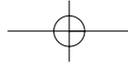
Lo studio è stato condotto su 11 pazienti in fase precoce e quindi stabile di malattia, che avevano necessità clinica di ricevere per la prima volta la levodopa (pazienti "denovo"). Tutti i pazienti nel giorno dello screening, dopo la firma del consenso informato, hanno iniziato la valutazione clinica con UPDRS le prove del bullone (tempo in secondi di avvitarlo di un bullone di 6 cm) e del tapping (numero di tapping eseguito in 15 e 30 secondi), ogni 20 minuti a partire dalle ore 08:00, orario in cui è stata somministrata una compressa di domperidone 10 mg.

Nella seconda visita, i pazienti hanno ripetuto la valutazione clinica con le prove del bullone e del tapping ogni 20 minuti a partire dalle ore 08:00, orario in cui è stata somministrata una compressa di levodopa 100 mg e di domperidone 10 mg. Contemporaneamente sono stati prelevati campioni di sangue per la determinazione dei livelli plasmatici di levodopa ogni 30 minuti (T0 basale, T1 +30, T2 +60, T3 +90, T4 +120, T5 +180, T6 +240). Una nuova valutazione UPDRS veniva eseguita a 2 ore dalla dose del farmaco. I pazienti venivano quindi istruiti ad assumere 1 cp di Sinemet alle ore 8-14-20 e una di domperidone a partire dalla mattina successiva. Dopo circa 2 settimane, i pazienti venivano sottoposti alla terza visita, con valutazione del tutto sovrapponibile a quella eseguita nel corso della visita precedente, ma dopo somministrazione di 200 mg di levodopa e una di domperidone in unica somministrazione mattutina.



I risultati (al momento in fase finale di analisi i campioni di farmacocinetica e l'analisi statistica dei dati) mostrano una significativa oscillazione delle performance motorie già in una fase precocissima da malattia. Secondo la nostra opinione, questo studio potrebbe aiutare a capire meglio il meccanismo fisiopatologico delle fluttuazioni motorie e la modalità di somministrazione della levodopa già in una fase iniziale di malattia.





ANALISI DI SOPRAVVIVENZA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI HUNTINGTON

E. Salvatore, C. Rinaldi, I. Giordano, T. Tucci, L. di Maio, I. Castaldo, A. Filla, G. De Michele

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università "Federico II", Napoli

Introduzione e obiettivi

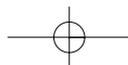
La malattia di Huntington (MH) è una malattia neurodegenerativa a trasmissione autosomica-dominante, ad insorgenza per lo più in età adulta, caratterizzata da disordini del movimento, deterioramento cognitivo e disturbi psichiatrici. La MH è causata da un'abnorme espansione (>35) di una sequenza trinucleotidica (CAG) nel gene *IT-15*, che codifica per la proteina huntingtina.

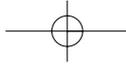
Materiali e metodi

Abbiamo effettuato un'analisi di sopravvivenza su pazienti affetti da MH considerando come fattori predittivi: sesso, espansione del numero delle triplette CAG sui due alleli, modalità di esordio clinico, sesso del genitore affetto, età di esordio. I criteri di inclusione sono stati: diagnosi clinica di MH; conferma molecolare positiva; disponibilità del numero delle triplette CAG per entrambi gli alleli. Sono stati inclusi 121 pazienti (63 F, 58 M) appartenenti a 85 famiglie, con un'età media di esordio \pm DS di $40,3 \pm 12,9$ anni.

Risultati

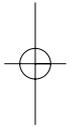
Durante la nostra osservazione sono deceduti 40 pazienti, 19 donne e 21 uomini. L'età media di morte \pm DS è stata di $57,1 \pm 15,2$. Abbiamo condotto una prima analisi di sopravvivenza considerando come momento iniziale la data di nascita e come evento finale il decesso. Il 50% dei pazienti era vivo all'età di 69 anni. Abbiamo osservato un maggiore tempo di sopravvivenza nei pazienti con espansione della sequenza $CAG \leq 45$, rispetto ai pazienti con sequenza $CAG \geq 46$ ($p < 0,001$). Nessuna differenza di sopravvivenza è stata evidenziata in base agli altri fattori considerati. Abbiamo condotto una seconda analisi considerando come momento iniziale l'esordio e come evento finale il decesso. Né la grandezza dell'espansione CAG, né gli altri fattori predittivi hanno influenzato in modo significativo la durata di malattia.





Conclusioni

I risultati dello studio suggeriscono che la grandezza dell'espansione CAG influenza l'età di esordio e di decesso della malattia, ma non la rapidità di progressione della MH.



COMPROMISSIONE DELLA FUNZIONALITÀ VESTIBOLARE IN PAZIENTI PARKINSONIANI AFFETTI DA SINDROME DI PISA

C. Vitale^{1,2,3}, V. Marcelli⁴, T. Furia⁴, G. Santangelo^{1,3,5}, M. Amboni^{1,2,3}, A. Cozzolino¹, K. Longo^{1,3}, M.T. Pellecchia¹, E. Marciano⁴, P. Barone¹

¹ Centro Parkinson, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli studi di Napoli “Federico II”

² Università degli studi di Napoli “Parthenope”

³ Istituto di Diagnosi e Cura “Hermitage Capodimonte”, Napoli

⁴ Servizio di Audiologia e Vestibologia, Dipartimento di Neuroscienze, Università “Federico II”, Napoli

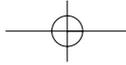
⁵ Dipartimento di Psicologia, Facoltà di Psicologia, Seconda Università degli studi di Napoli

Introduzione ed Obiettivi

Le anomalie posturali sono frequentemente osservate nei pazienti affetti da malattia di Parkinson (MP) soprattutto nelle fasi avanzate di malattia. Il controllo della postura eretta (orientamento e stabilizzazione) dipende dalla corretta integrazione di informazioni vestibolari, visive e somato-sensoriali. La sindrome di Pisa (PS) è una rara forma di distonia assiale, frequentemente legata all’uso di farmaci neurolettici, ma altresì descritta in pazienti affetti da MP idiopatica o da altre patologie degenerative del sistema nervoso centrale quali la malattia di Alzheimer o l’atrofia multi sistemica. Obiettivo del presente studio è la valutazione della funzionalità vestibolare di pazienti parkinsoniani affetti da PS.

Pazienti e Metodi

Nel presente studio sono stati arruolati 12 pazienti affetti da MP, in accordo con i criteri diagnostici della U.K Brain Bank, e flessione laterale del tronco sul piano sagittale (PS). Come gruppo di controllo sono stati reclutati 12 pazienti parkinsoniani senza PS, selezionati sulla base delle caratteristiche demografiche e di durata di malattia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad attenta valutazione clinica (comprensiva di esame neurologico, UPDRS III, H&Y) e ad estensiva valutazione della funzionalità vestibolare (esame vestibolare e studio dei movimenti oculari in videonistagmografia, esame impedenziometrico, ABR)



Risultati e Conclusioni

I risultati dei test vestibolari hanno evidenziato nei 12 pazienti affetti da PS la presenza di una disfunzione vestibolare asimmetrica, con il labirinto ipofunzionante corrispondente al lato della deviazione e controlaterale al lato di prevalenza della sintomatologia extrapiramidale. I pazienti affetti da PS non presentavano differenze significative relativamente alle variabili demografiche e di trattamento farmacologico rispetto al gruppo di controllo. Le alterazioni della funzionalità vestibolare osservate nei pazienti PS potrebbero essere all'origine dell'alterata integrazione delle informazioni vestibolari che conducono alle modificazioni posturali osservate nella PS, ovvero essere l'espressione di fenomeni adattativi in risposta alle alterazioni della statica e della postura che hanno luogo nel corso della MP.





VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DEL NEUROIMAGING FUNZIONALE SULLA DIAGNOSTICA DEI PARKINSONISMI SU UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFERENTI A NEUROLOGIE PIEMONTESI DI I E II LIVELLO

A. Gagliano, A. Papaleo, M. Rosso, A. Biggi, L. Ambrogio

S.C. Neurologia, Dpt Neurologia Testa-Colle,

S.C. Medicina Nucleare, Dpt di Area Radiologica, A.S.O. S.Croce e Carle, Cuneo

Introduzione

Le linee guida per la diagnosi della Malattia di Parkinson non prevedono l'utilizzo di indagini di neuroimaging funzionale se non nei casi selezionati. Tuttavia la SPECT cerebrale con Dat-Scan e la SPECT miocardica con MIBG hanno sempre più ampia diffusione sul territorio nazionale.

Obiettivi

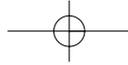
Valutare a fronte di una apparente inappropriata richiesta i risultati effettivi che l'applicazione di DatScan ha comportato nella gestione diagnostico-terapeutica del paziente, in una popolazione afferente a strutture specialistiche di base.

-Valutare l'impatto sulla diagnostica differenziale tra parkinsonismo tipico e atipico prodotto dallo studio miocardico con MIBG successivo all'esame con datScan.

Metodi

È stata valutata la popolazione afferente al servizio di Medicina Nucleare dell'A.S.O. di Cuneo dal 2004 al 2008 che abbiano effettuato entrambe le metodiche (Spect Cerebrale e Miocardica). La valutazione dello studio alla SPECT cerebrale con DatScan è avvenuta in modo qualitativo su una scala di cinque livelli, ove possibile con tecnica di fusione/registrazione con neuroimaging radiologico. La valutazione dello studio cardiaco con MIBG, eseguito solo in caso di positività dello studio Dat, è avvenuto mediante il rapporto standard mediastino/miocardio. Sono stati inclusi nella valutazione 33 pazienti, con durata di malattia in un range fra 4 mesi e 10 anni.



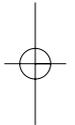


Risultati

Tutti i pazienti presentavano una compromissione della funzione di reuptake presinaptico identificante una malattia degenerativa allo studio Dat. Nella diagnostica differenziale all'interno della malattia degenerativa così confermata (M.di Parkinson vs parkinsonismi atipici) lo studio cardiaco ha modificato il sospetto clinico in 10 pazienti. Il follow-up clinico ha confermato la correttezza diagnostica di tale discriminazione.

Conclusioni

A fronte di un costo economico non indifferente, le metodiche sovramenzionate così combinate risultano essere estremamente utili a fini diagnostici con alto livello di sensibilità laddove la sola valutazione clinica non permetta di dirimere i dubbi su interessamento presinaptico o anche postsinaptico della via nigrostriatale.





DISFUNZIONE AUTONOMICA CARDIOVASCOLARE NELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE PRECOCE

M. Valente, S. Strano, C. Purcaro, A. Rubino, G. Meco

Università di Roma "La Sapienza"
New Center of Latium

Recenti studi hanno mostrato come la malattia di Parkinson sia associata con una minore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare e come ciò sarebbe anche il risultato di una ridotta attività dell'ortosimpatico.

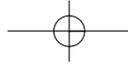
I primi lavori che riportavano una denervazione orto-simpatica del cuore in pazienti con MdP risalgono al 1994; tuttavia nessuno studio specifico è stato intrapreso per verificare se esiste una alterazione cardiaca come correlato funzionale della denervazione del cuore stesso. Perciò il reale e diretto impatto della MdP sulla funzione cardiovascolare non è ancora stato determinato.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto diretto della malattia di Parkinson sulla funzione cardiovascolare in una popolazione di pazienti affetti da malattia di Parkinson in uno stadio precoce e non ancora trattati farmacologicamente.

Sono stati inclusi in questo studio 7 pazienti con diagnosi di Malattia di Parkinson idiopatica, in fase precoce; sono stati esclusi pazienti con una pregressa storia di diabete, obesità, severa ipertensione, cardiopatia strutturale e assunzione i farmaci che possono portare ad effetti sul sistema nervoso autonomo (ad es. beta-bloccanti). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione neurologica (che include la scale UPDRS parte III motoria e la stadiazione di Hoehn e Yahr), ad un questionario di screening per i disordini disautonomici (CASS), ad un esame Ecocardiografico (tramite imaging TDI e straining), ad una SPECT con MIBG e a vari test cardiovascolari (batteria di Ewing con analisi spettrale di HR, variabilità della pressione arteriosa e stima della sensibilità barorecettoriale) e ad una valutazione nel consumo di ossigeno durante lo sforzo.

I risultati preliminari del nostro studio permettono di dire che anche in fase precoce sono presenti alterazioni della funzione autonomia cardiovascolare.





MALATTIA DI PARKINSON CON DISTURBO IMPULSIVO-COMPULSIVO: VALUTAZIONE DELLE ALTERAZIONI DELLA SOSTANZA BIANCA MEDIANTE DTI

N. Caravona, A. Rubino, F. De Angelis, E. Di Battista, G. Meco

Neuroscience Centre of Latium (NCL)

Centro Malattia di Parkinson, D.A.I. Neurologia e Psichiatria Sapienza Università, Roma.

Introduzione:

I pazienti con Malattia di Parkinson (PD) presentano un'elevata prevalenza di disturbi comportamentali classificabili nello spettro dei disordini impulsivo-compulsivo (ICD). Lo sviluppo di tali comportamenti aberranti sembrerebbe riconducibile a meccanismi di disinibizione attivati da un'anomala stimolazione farmacologica dopaminergica in un sottogruppo di pazienti suscettibili.

Obiettivi e Metodi:

Le aree potenzialmente implicate nella patogenesi di tali disturbi non sono ancora state adeguatamente caratterizzate, sebbene alcuni studi di neuroimaging effettuati in pazienti con disturbi ossessivo-compulsivo individuino diverse regioni delle aree prefrontali e temporo-parietali potenzialmente implicate.

Cinque pazienti parkinsoniani con ICD, cinque controlli parkinsoniani di pari età, durata di malattia e dosaggio farmacologico e 10 controlli sani di pari età sono stati sottoposti ad esame di Diffusion Tensor Imaging e immagini di risonanza magnetica strutturale.

Risultati e conclusioni:

Comparati con i controlli sani, i PD presentano diffuse alterazioni microstrutturali che coinvolgono prevalentemente la sostanza bianca delle aree frontali e parietali senza netta prevalenza di lato. I pazienti con PD e ICD presentano inoltre una significativa riduzione della frazione di anisotropia della sostanza bianca nelle regioni del giro del cingolo anteriore, comparati non solo ai controlli sani ma anche ai PD senza ICD. Altre regioni quali insula, caudato e lobo parietale inferiore mostrano valori variamente ridotti.

I dati preliminari indicano come un potenziale interessamento della sostanza bianca della corteccia cingolata anteriore possa essere implicata nello sviluppo di tali anomalie comportamentali. Anomalie in altre regioni sono potenzialmente implicate nella neurobiologia di questi disordini.

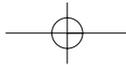


ONSET AND SPREAD OF DYSKINESIAS AND MOTOR SYMPTOMS IN PARKINSON'S DISEASE

*M. Bloise¹ MD, G. Fabbrini¹ MD, G. Defazio² MD, C. Colosimo¹ MD,
A. Suppa¹ MD, A. Berardelli¹ MD*

¹ Department of Neurological Sciences and Neuromed Institute, 'Sapienza' University of Rome, Italy; ² Department of Neurological and Psychiatric Sciences, University of Bari, Italy

We retrospectively investigated in consecutive Parkinson's disease (PD) outpatients the relationship between the body region in which LID first appeared and the body region where parkinsonian motor symptoms started. We also studied the spread of LID and motor symptoms to other body parts during the progression of PD. Of the 307 PD patients investigated, 99 with LID were enrolled in the study. In these 99 patients LID started unilaterally in the limbs in 44, bilaterally in the limbs in 26 and in craniocervical region in 29, whereas motor symptoms invariably started in the limbs. LID and motor symptoms started in the same body region in less than half of the patients studied. Of the 99 patients studied, 69 had LID spread to at least another body region during the course of their disease. In this group clinical examination yielded a significantly different distribution of LID and motor symptoms. These findings suggest that the onset and spread of LID and motor symptoms may follow different anatomical patterns.



PROGETTO ATROFIA MULTISISTEMICA: RISULTATI PRELIMINARI

*D. Monaco^{1,2}, E. Mancino³, F. Ciccocioppo^{1,2}, L. Marchionno¹, I. Borrelli^{1,2},
E. Iorio^{1,2}, F. Anzellotti^{1,2}, A. D'Andreagiovanni^{1,2}, S. Bifulchetti^{1,2},
L. Bonanni^{1,2}, M. Onofri^{1,2}, A. Thomas^{1,2}*

- (1) Dipartimento di Neurologia - Università "G.d'Annunzio" Chieti-Pescara
(2) Centro studi sull'invecchiamento, Ce.S.I Fondazione Universitaria - Università "G.d'Annunzio" Chieti-Pescara
(3) Dipartimento di Scienze Biomediche - Laboratorio di Psicometria - Università "G.d'Annunzio" Chieti-Pescara

Introduzione

L'atrofia multisistemica (MSA) è un disturbo neurodegenerativo inquadrato nell'ambito dei parkinsonismi atipici. Frequente è il riscontro di disordini non motori della sfera cognitiva associati alla variabile combinazione di parkinsonismo, segni disautonomici, cerebellari o piramidali.

Obiettivi

All'esordio tale patologia può passare misconosciuta.

La finalità di questo studio è rendere più accurati l'iter diagnostico e la diagnostica differenziale nelle prime fasi della patologia, attraverso l'analisi di 3 endpoint:

- Applicabilità dell'ecografia transcranica come indagine di prima istanza nell'orientamento diagnostico
- Identificazione delle caratteristiche del deficit frontale
- Caratterizzazione dell'apatia rispetto al disturbo depressivo

Materiali e metodi

10 pazienti che afferiscono al nostro Centro per i Disordini del Movimento e delle Demenze, con diagnosi di MSA, formulata in accordo con i Consensus Criteria della American Autonomic Society e della American Academy of Neurology, sono stati sottoposti a valutazione con:

- UMSARS
- COMPASS
- SF-36



- Test psicometrici (MMSE, RAVEN, VISUAL SEARCH, TRAIL MAKING TEST, BADS, GDS, studio dell'aprassia ideomotoria, studio dell'apatia)
- Imaging anatomico
- Imaging funzionale
- Ecografia transcranica

Risultati

I risultati preliminari ottenuti sinora mostrano che:

- L'ecografia transcranica costituisce un valido ausilio diagnostico considerato il riscontro di pattern ecografici peculiari che sembrerebbero differenziare l' MSA dalla malattia di Parkinson e dalla PSP e, nell'ambito dell'MSA, tra i fenotipi MSA-p e MSA-c.
- Le funzioni esecutive indagate attraverso il BADS hanno evidenziato deficit riguardo la capacità di pianificazione e di automonitoraggio dei pazienti.
- Dai dati comportamentali emerge una differenza statisticamente non significativa tra i punteggi ottenuti ai test per la valutazione dell'apatia e del disturbo depressivo, probabilmente dovuta alla scarsa numerosità del campione.

Conclusioni

Sebbene siano evidenti importanti dati relativi a due dei tre endpoint in studio, è necessario proseguire l'osservazione nella popolazione valutata ed implementare la numerosità del campione per confermare ed ampliare tali risultati.



MICROSTRUTTURA DEL SONNO CON ANALISI DEL “CYCLIC ALTERNATING PATTERN” IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

M. Bigoni, L. Priano, G. Albani, R. Picconi, A. Mauro

Divisione di Neurologia e Neuroriabilitazione, Ospedale San Giuseppe, Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo (VB) Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino (TO)

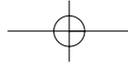
Introduzione e obiettivi.

Valutare in pazienti con malattia di Parkinson (MP) la presenza di alterazioni della microstruttura del sonno non-REM (con analisi del Cyclic Alternating Pattern – CAP – indice dell’instabilità del sonno non-REM). **Metodi.** Studio del sonno di 20 pazienti con MP (età media $61,2 \pm 6,2$ anni, durata di malattia media $4,6 \pm 1,9$ anni). Su tutti i tracciati è stata eseguita l’analisi della macrostruttura del sonno (stadiazione) e l’analisi della microstruttura del sonno secondo i criteri di Terzano del 2001. I pazienti sono stati suddivisi in base allo stadio di malattia: Gruppo 1 (con valori alla scala di Hoehn e Yahr [H&Y] di 2-2,5) e Gruppo 2 (H&Y 3-4) effettuando un confronto dei dati con i valori di normalità riportati in letteratura per soggetti di pari età.

Risultati.

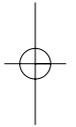
I parametri di macrostruttura del sonno sono risultati nella norma. All’analisi microstrutturale considerando tutti i pazienti si è osservato un aumentato CAP rate (57,2% del sonno non-REM totale, $p < 0,001$), più marcato nel Gruppo 2 rispetto al Gruppo 1 ($p < 0,001$), analogamente la riduzione percentuale di fasi di attivazione sottotipo 1 del CAP (A1-CAP) è risultata più marcata nel Gruppo 2 rispetto al Gruppo 1 ($p < 0,05$). I valori di CAP rate sono risultati correlati positivamente con lo stadio di malattia ($r = 0,64$ $p < 0,01$) e con la durata di malattia ($r = 0,38$; $p < 0,001$); mentre i valori di A1-CAP sono risultati correlati negativamente con la durata di malattia ($r = -0,48$ e $p < 0,05$). Fattori predittivi indipendenti per un valore di CAP rate elevato sono risultati essere il sesso maschile e l’indice di arousal ($p = 0,05$), la durata e la gravità di malattia ($p < 0,01$). Analogamente fattori predittivi indipendenti per una riduzione oltre soglia di A1-CAP sono risultati essere il sesso maschile, la durata e la gravità di malattia ($p < 0,05$).





Conclusioni.

I nostri dati suggeriscono la presenza nella MP di un'alterazione dei meccanismi fisiologici di costruzione del sonno profondo non-REM legata verosimilmente all'evoluzione clinico-patologica della malattia stessa.





L'ECOGRAFIA TRANSCRANICA NELLA MALATTIA DI PARKINSON E NEL TREMORE ESSENZIALE: DATI PRELIMINARI DEL NOSTRO CENTRO

E. Mattucci, A. Castrioto, V. Rossi, C. Menichetti, N. Tambasco, A. Rossi, P. Calabresi, G. Cardaioli

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

Introduzione.

Numerosi studi hanno dimostrato che l'iperecogenicità della substantia nigra (SN) all'ecografia transcranica è un reperto comune nei pazienti affetti da malattia di Parkinson idiopatica (MP) rispetto ai parkinsonismi ed al tremore essenziale (TE).

Obiettivi.

Determinazione dell'estensione dell'area di iperecogenicità della SN nei pazienti affetti da MP e nei pazienti con TE.

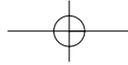
Materiali e Metodi.

Abbiamo selezionato retrospettivamente, sulla scorta delle informazioni cliniche contenute nella Banca Dati del Centro Disturbi del Movimento della Clinica Neurologica di Perugia, 21 pazienti con diagnosi di TE (durata di malattia compresa fra 2 e 35 anni-MDS Consensus Criteria) e 40 pazienti con diagnosi di MP (durata di malattia compresa fra 1 e 20 anni, UPDRS III compreso fra 3 e 64-UK Brain Bank Criteria), sottoposti ad ecografia transcranica per la visualizzazione del mesencefalo e misurazione dell'estensione dell'iperecogenicità della SN. I pazienti facenti parte della nostra popolazione sono di età compresa fra 45 ed 88 anni, 40 maschi e 21 femmine. L'ecografista era in cieco per la patologia.

Risultati.

Dei 36 pazienti con MP il 66.67% aveva un'estensione dell'iperecogenicità della SN >0.20 cm² (valore di cut-off patologico secondo la letteratura ed i parametri del nostro laboratorio). Dei 20 pazienti con TE il 50% aveva un'estensione >0.20

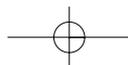
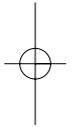
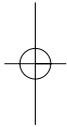


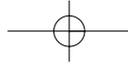


cm². Tutti i 5 pazienti con impervietà della finestra temporale erano di sesso femminile.

Conclusioni.

I dati riscontrati nei pazienti con diagnosi di MP sono analoghi a quelli ottenuti in letteratura. I pazienti con diagnosi di TE, tuttavia, hanno mostrato l'ipercogenicità della SN in percentuale maggiore rispetto a quanto osservato nei precedenti studi. Tale riscontro, di non univoca interpretazione, dovrà essere rivalutato alla luce di un'implementazione della casistica unitamente ad un follow-up clinico.





METODI AVANZATI PER LA VALUTAZIONE QUANTITATIVA ED IL MONITORAGGIO DELLA SINDROME DI TOURETTE

M. Bernabei¹, E. Preatoni^{1,2}, L. Piccini¹, M. Mendez², M. Porta^{3,4}, G. Andreoni¹

¹ Dipartimento INDACO, Politecnico di Milano, Italia

² Dipartimento di Bioingegneria, Politecnico di Milano, Italia

³ Policlinico S.Matteo, Zingonia (BG), Italia

⁴ IRCCS Galeazzi, Milano, Italia

Introduzione

La Sindrome di Tourette (TS) è una patologia neurologica caratterizzata da tic motori ad elevata variabilità inter ed intra individuale. La valutazione della TS è oggi condotta mediante la determinazione di indici standard a seguito di esame clinico-anamnestico e/o video-registrazione. Diagnosi e terapia possono pertanto risentire dell'assenza di strumenti quantitativi di misura della sintomatologia legata alla TS.

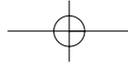
Obiettivi

Obiettivi dello studio sono stati la progettazione e la realizzazione di un sistema indossabile che permetta di misurare i disturbi di natura motoria legati alla TS, con la sola esclusione dei tic facciali. È stato implementato un algoritmo specifico per l'identificazione, il conteggio e la classificazione automatica degli eventi ticcosi.

Metodi

8 pazienti soggetti a TS sono stati monitorati in sessioni sperimentali della lunghezza di 3 minuti in cui ogni soggetto indossava il dispositivo (90x60x25mm³) tramite una fascia elastica posizionata all'altezza del tronco o del bacino. Lo strumento è basato su un sensore accelerometrico triassiale (LIS3L06AL, STMicroelectronics) e trasmissione Bluetooth dei dati. I segnali accelerometrici sono stati elaborati con algoritmi appositamente sviluppati per determinare frequenza e intensità dei tic motori. I risultati sono stati confrontati con la valutazione di un clinico esperto, basata su analisi tradizionale con videoregistrazione.





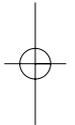
Risultati

Dai trial effettuati lo strumento ha mostrato le seguenti performance (media \pm dev std): sensitività, 79.8 \pm 8.6%; specificità, 77.0 \pm 14.9%; accuratezza diagnostica, 80.4 \pm 9.9%.

Conclusione

I sistemi di registrazione portatili consentono l'acquisizione multicanale di un insieme di segnali fisiologici e un periodo di osservazione continuativo, adatto alla natura mutevole della TS. La loro non invasività e trasparenza verso le attività comuni, non condizionano il paziente da un punto di vista psicologico e in termini di mobilità.

Lo studio ha permesso di valutare in via preliminare le potenzialità e l'affidabilità del sistema di misura proposto su soggetti affetti dalla TS, riportando una buona corrispondenza con gli score diagnostici formulati da personale medico esperto (ripresa video, YGTSS).



IL DOLORE NELLE SINDROMI PARKINSONIANE: FISIOPATOLOGIA, DIAGNOSI E TRATTAMENTO

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

Centro dei Disordini del Movimento, Istituto di Clinica Neurologica, Università degli Studi di Sassari, Viale San Pietro 10, 07100 Sassari

Le sindromi parkinsoniane sono caratterizzate generalmente da sintomi motori, quali bradicinesia, instabilità posturale, e tremore a riposo, che all'inizio della malattia rispondono complessivamente bene alla terapia dopaminergica. Durante il corso della malattia, però, si assiste ad un aggravarsi della sintomatologia motoria, alla quale si aggiungono successivamente anche sintomi non motori, tra i quali ansia, depressione, psicosi, e dolore, che sono spesso correlate alle fluttuazioni on-off che si osservano nelle fasi avanzate.

In particolare, il dolore è uno dei sintomi che causano un maggior disagio con maggior difficoltà nella gestione e trattamento farmacologico. Il dolore nel paziente parkinsoniano si presenta sia in fase off, ma esso può anche rappresentare un sintomo persistente ed indipendente dalle fluttuazioni motorie. Inoltre, il dolore può essere di natura periferica o centrale. Il dolore in fase off è da attribuire alla rigidità muscolare e quindi ad un esaurimento di Ca^{2+} nel reticolo sarcoplasmatico causato da un elevato fabbisogno ionico. Viceversa, le basi del dolore centrale parkinsoniano sembrano essere dovute ad un diminuito livello di dopamina. Questo dato è supportato da evidenze riportate in Letteratura che dimostrano un ruolo centrale dei circuiti dopaminergici nella modulazione della percezione del dolore che avviene nelle regioni sovraspinali, inclusi i nuclei della base, l'insula, la corteccia anteriore del cingolo, i nuclei talamici, e la sostanza grigia periacquedottale.

Spesso la refrattarietà del dolore alla terapia farmacologica è da ricondurre alla presenza contemporanea di entrambi i tipi di dolore.

La terapia del dolore in fase off si basa principalmente su scelte farmacologiche che si avvicinano ad una ideale stimolazione dopaminergica continua (associazione di dopaminoagonisti in monosomministrazione, inibitori delle COMT e MAO-B, duodopa, DBS). La terapia del dolore centrale necessita ugualmente di una ottimizzazione della terapia nel senso di una stimolazione dopaminergica continua, di un supporto di Ca^{2+} , ma necessita anche di una terapia che prescinde da una mera integrazione dopaminergica: vanno presi in considerazione approcci di sostegno serotonergico e noradrenergici (i due altri principali sistemi coinvolti nella modulazione della percezione del dolore), però sono essenziali anche strategie terapeutiche preventive. Tra queste appaiono particolarmente efficaci il sostegno psicologico ed il trattamento riabilitativo non convenzionale, quali la musicoterapia, il ballo, il teatro, e l'arte.

LA FENOMENOLOGIA DEL GESTO ANTAGONISTA NEL BLEFAROSPASMO E NELLA DISTONIA CERVICALE

R. Pellicciari, D. Martino, D. Liuzzi, A. Macerollo, G. Defazio

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Bari, Bari, Italia

Obiettivo.

Valutare la fenomenologia del gesto antagonista (GA) in pazienti con blefarospasmo primario (BSP) e distonia cervicale primaria (CD). **Introduzione.** Il GA è un'azione volontaria compiuta da pazienti con distonia che allevia la severità di posture o movimenti distonici, che può essere utile nel confermare la diagnosi di distonia. Mentre la fenomenologia clinica del GA nella CD è stata già descritta, il GA relativo al BSP non è mai stato analizzato sistematicamente. **Metodi.** A 43 pazienti con BSP primario (74.5% donne, età media all'esordio 57.2 anni, durata media di malattia 8.5 anni) e 27 pazienti con CD primaria (70.4% donne, età all'esordio 44.8 anni, durata 9.9 anni) è stata somministrata un'intervista semi-strutturata ed una valutazione clinica semiquantitativa del GA. **Risultati.** Un'analisi test-retest di un sottocampione di pazienti ha mostrato una sostanziale attendibilità nel riportare la presenza del GA ($k=0.79$; $Z=5.47$; $p<0.00001$). Trentadue pazienti BSP (74.4%) e 26 pazienti CD (96.3%) hanno riferito di avere (o aver avuto) un GA; 10/32 (31.2%) di pazienti BSP e 14/26 (53.8%) di pazienti CD hanno riferito più di un GA. La fenomenologia del GA era influenzata dalla forma clinica di distonia associata con il GA: un tipo di GA "forzato" (un GA caratterizzato da un'opposizione volontaria energica al movimento distonico) e un GA compiuto nello stesso sito anatomico colpito da distonia erano significativamente associati con una diagnosi di BSP (odds ratio [OR]=4.2, $p=0.04$, e OR=, $p<0.0001$, rispettivamente). Età, età all'esordio di malattia, durata di malattia, diffusione della distonia ed effetto della tossina botulinica non avevano un impatto significativo su qualità ed efficacia del GA sia nei pazienti PSP sia nei CD. **Conclusioni.** Il GA è una caratteristica relativamente stabile sia del BSP sia della CD, sebbene ci siano differenze nella fenomenologia e nella frequenza del GA tra pazienti con BSP e pazienti con CD.

EX UNO MULTI: IL POOL DELLE FORME MODIFICATE DI DJ-1 È STATISTICAMENTE CORRELATO ALLO STATO FISIOPATOLOGICO

E.M. Bucci(1), M. Natale(1), D. Bonino(1), P. Consoli(1), M. Fasano(2)

(1): BiodigitalValley Srl, Via Carlo Viola 78, 11026 Pont Saint Martin (AO)

(2) Università dell'Insubria, Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale, Via Alberto da Giussano 12, 21052 Busto Arsizio (VA)

Introduzione.

A partire dall'individuazione di mutazioni di DJ-1 associate ad alcune forme familiari di Parkinson, si è accumulata una notevole quantità di dati a supporto del ruolo fisiopatologico che DJ-1 esercita in tale malattia. In particolare, è emerso il ruolo di DJ-1 nella protezione dallo stress ossidativo, che, attraverso la modifica ossidativa della stessa proteina, tampona radicali e altre specie ossidanti tossiche. A livello biochimico, questo meccanismo comporta la generazione di una notevole quantità di diverse forme modificate della proteina, con specie ossidate estremamente eterogenee e variabili in quantità e qualità. Inoltre, forme di ossidazione diverse si sovrappongono combinatorialmente ad altre modifiche note, quali fosforilazione, sumoilazione, omodimerizzazione, ubiquitinilazioni, generando un pool estremamente variegato.

Obiettivi.

Obiettivo del presente lavoro è dimostrare come la variazione in composizione di questo pool di isoforme nel suo insieme, piuttosto che la presenza o l'assenza di una singola forma o insieme di forme, sia associata alle condizioni fisiologiche e/o patologiche in studio.

Metodi.

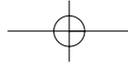
Per definire il pool di forme esistenti, utilizzando la tecnologia proprietaria ProteinQuest©, è stata condotta una meta analisi di oltre 150 esperimenti di elettroforesi bidimensionale descritti in letteratura scientifica.

Risultati.

Si è trovato che:

DJ-1 si presenta con due pesi molecolari differenti e alternativi;

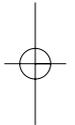
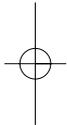
DJ-1 si presenta nei tessuti cerebrali con un pool di forme caratteristico, diverso da quello di altri tessuti o di modelli cellulari, ma conservato fra specie diverse;

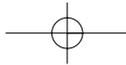


Alzheimer, Parkinson e invecchiamento producono una variazione simile, con la comparsa di forme più acide e la diminuzione di quelle più basiche, ma tali forme in massima parte non correlano con quelle descritte in modelli cellulari di stress ossidativo.

Conclusioni.

L'insieme dei dati raccolti indica come la composizione del pool di forme di DJ-1 presenti in una data condizione sia estremamente complessa, probabilmente regolata e statisticamente correlata allo stato fisiopatologico considerato.





PRESENTAZIONE E DISCUSSIONE DEI POSTER GRUPPO 4

DISTURBI COMPORTAMENTALI, COGNITIVI E NEUROPSICHIATRICI IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON CON E SENZA COMPLICAZIONI MOTORIE

*P. Solla, A. Cannas, C. Serra, E. Costantino, R. Aste, F. Pili, B. Depau,
F. Marrosu, M.G. Marrosu*

Clinica Neurologica, Università di Cagliari

Background.

Il decorso della malattia di Parkinson (PD) è condizionata dalla comparsa di complicanze sia di tipo motorio indotte dalla terapia dopaminergica (quali discinesie e fluttuazioni motorie) e sia di tipo non motorio come i disturbi comportamentali, neuropsichiatrici e cognitivi. I fattori che incidono sull'insorgenza di tali complicazioni sono ancora in gran parte sconosciute e le loro interazioni non ancora pienamente valutate.

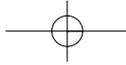
Obiettivo.

Il nostro obiettivo è stato quello di individuare la presenza di disturbi comportamentali, cognitivi e neuropsichiatrici in pazienti con PD e valutare la loro correlazione con la presenza di complicazioni motorie.

Materiale e metodi.

Sono stati inclusi in questo studio pazienti consecutivi che frequentano il Centro Disturbi del Movimento dell'Università degli Studi di Cagliari. I pazienti hanno ricevuto una valutazione clinica strutturata, tra cui la valutazione della storia clinica e della gravità della malattia, il trattamento farmacologico, la presenza di complicazioni motorie e non motorie. Tra queste ultime, sono state indagate la presenza di disturbi del comportamento quali disturbi del controllo degli impulsi (ICDs) e comportamenti ripetitivi (RBs), sintomi neuropsichiatrici (depressione, ansia, psicosi e allucinazioni) e demenza. La valutazione clinica includeva UPDRS-III, Hoehn e Yahr (H/S) stage, MMSE. Consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i partecipanti.



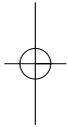


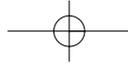
Risultati.

Sono stati inclusi in quest'analisi 322 pazienti (165 maschi e 157 femmine) con un'età media di 72,9 anni ($DS \pm 9,8$) e durata media di malattia di 127,4 mesi ($\pm SD 70,6$). Lo stadio H/Y medio era pari a 2,91 ($DS \pm 0,8$). I pazienti con complicanze motorie presentavano maggiore durata di malattia, più giovane età d'esordio e dosaggi più elevati di terapia dopaminergica. L'analisi dei fattori ha dimostrato che le discinesie erano significativamente associate con demenza ($p < 0,007$), allucinazioni ($p < 0,001$), RBS ($p < 0,007$) e con ICDs quali ipersessualità ($p < 0,001$), shopping ($p < 0,001$) e eating compulsivo ($p < 0,007$), mentre non erano associati con il gioco d'azzardo patologico, la depressione e l'ansia. Le discinesie erano generalmente associate in maniera significativa con la presenza di psicosi, ma non con il delirio di gelosia. Le fluttuazioni motorie erano significativamente associate con la demenza ($p < 0,007$), le allucinazioni e la psicosi ($p < 0,002$), mentre non erano associate con RBS, ICDs, depressione e ansia.

Discussione.

Abbiamo riscontrato come l'aumento della presenza di demenza e allucinazioni sia comune nei pazienti con complicanze motorie (sia discinesie e fluttuazioni motorie), mentre RBS e ICDs come ipersessualità, shopping and eating compulsivo siano più comuni nei pazienti con sole discinesie. È interessante notare come le complicazioni motorie non siano associate con il gioco d'azzardo patologico ed il delirio di gelosia. Considerando la forte relazione tra discinesie e dosi più elevate di trattamento dopaminergico, questi dati suggeriscono l'ipotesi di una possibile predisposizione psicopatologica sottostante in pazienti con gioco d'azzardo patologico e delirio di gelosia piuttosto che un semplice effetto farmacologico.





ASIMMETRIA DEI SINTOMI MOTORI E RISCHIO DI COMPORTAMENTI COMPULSIVI E RIPETITIVI IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

A. Cannas, P. Solla, G. Floris, C. Serra, M. Solla, V. Piras, L. Lavra, F. Marrosu, M.G. Marrosu

Clinica Neurologica, Università di Cagliari

Background.

Il deficit motorio della malattia di Parkinson (PD) spesso esordisce in maniera lateralizzata a carico di un emisoma e tale asimmetria è stata osservata in tutti i sintomi cardinali della PD, compresi tremore, rigidità e bradicinesia. Questa lateralità è apparentemente determinata da una differente carenza dopaminergica correlata ad una diminuzione del numero di neuroni dopaminergici nella substantia nigra contralaterale al lato di esordio della PD. I neuroni dopaminergici non solo sono coinvolti nel controllo dei movimenti volontari, ma svolgono, al contempo, un ruolo significativo nel sistema di ricompensa del cervello e nella modulazione del comportamento.

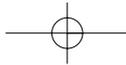
Obiettivo.

Questo studio è volto principalmente a verificare se il lato d'insorgenza dei sintomi possa rappresentare un eventuale fattore di rischio per il manifestarsi di un disturbo del comportamento di tipo compulsivo e/o ripetitivo in pazienti con malattia di Parkinson. In seconda istanza, sono stati valutati, altri fattori potenzialmente associati con tali disturbi del comportamento.

Materiale e metodo.

Sono stati inclusi in questo studio pazienti con diagnosi di PD, secondo i criteri di Gelb, seguiti presso il Centro dei Disturbi del Movimento dell'Università di Cagliari. Criteri di esclusione erano il riscontro di un parkinsonismo atipico e la storia di trattamento neurochirurgico. Sono stati attivamente ricercati i seguenti disturbi comportamentali: disturbi del controllo degli impulsi (ICDs), aumento della creatività di tipo compulsivo (ACC) e comportamenti ripetitivi (RBs). La valutazione clinica includeva lo score UPDRS-III e l'Hoehn e Yahr stage. I dati sono stati analizzati con SPSS v. 14. Consenso scritto informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti.



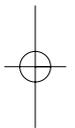
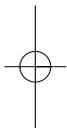


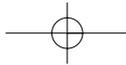
Risultati.

Sono stati inclusi in quest'analisi 319 pazienti consecutivi (163 maschi e 156 femmine) con una età media di 72,87 anni ($DS \pm 9,75$) e durata media della malattia di 127,44 mesi ($SD \pm 70,56$) mesi. L'Hoehn e Yahr stage era pari a 2,91 ($SD \pm 0,79$). Sono stati individuati 44 pazienti con comportamenti compulsivi e ripetitivi: 28 con ICDs, 7 e 13 rispettivamente con ACC con RBs. L'analisi sulle modalità di esordio lateralizzato dei sintomi motori ha evidenziato una associazione significativa tra esordio all'emisoma sinistro e ICDs ($p < 0,006$), mentre non è risultata una associazione con gli RBs. Inoltre, gli ICDs erano significativamente associati con agonisti della dopamina, sesso maschile, discinesie, psicosi e allucinazioni, mentre gli RBs erano significativamente associati con la presenza di deterioramento cognitivo.

Discussione.

I nostri risultati suggeriscono l'ipotesi che la predominanza di sintomi motori inizialmente lateralizzati all'emisoma sinistro possa correlare con la successiva insorgenza di comportamenti compulsivi come ICDs, riflettendo una disfunzione a carico dell'emisfero destro. Tale predominanza non era, invece, correlata significativamente a RBs, dove il danno cognitivo rappresenta il più importante fattore di rischio. In pazienti maschi con predominanza di sintomi all'emisoma sinistro e concomitante presenza di discinesie, psicosi o allucinazioni, un eventuale incremento della terapia dopaminergica (principalmente agonisti della dopamina), dovrebbe essere quindi attentamente valutato.





I COMPORTAMENTI COMPULSIVI NELLA MALATTIA DI PARKINSON CON DEMENZA (PDD) E NELLA DEMENZA CON CORPI DI LEWY (LBD)

V. Fetoni^b, S. Prioni^a, P. Soliveri^a, F. Tagliavini^a, F. Sasanelli, A. Scaglioni^c, P. Caffarra^d, M.G. Saginario^e, F. Girotti^a

^a Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta

^b Divisione di Neurologia, ASL di Melegnano

^c Divisione di Neurologia, ASL di Parma

^d Università degli Studi di Parma

^e Fondazione Don Gnocchi, Parma

Introduzione:

I comportamenti compulsivi sono un fenomeno ben descritto nei pazienti con malattia di Parkinson in terapia con L-Dopa e Dopaminoagonisti.

Obiettivi:

Abbiamo analizzato la rilevanza dei disturbi compulsivi ed in particolare del punding in un gruppo di pazienti con malattia di Parkinson con demenza (PDD) ed in un gruppo di pazienti con demenza con Corpi di Lewy (LBD).

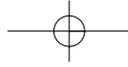
Metodi:

sono stati reclutati 30 pazienti (20 PDD e 10 DBL) a cui è stata sottoposta una scala per le stereotipie motorie che prende in esame i seguenti domini: comportamenti riconducibili al mangiare e al cucinare, al vagabondare, al parlare, al gesticolare e ai ritmi giornalieri. L'esame dello stato mentale comprendeva anche il MMSE (Mini Mental State Examination), la FAB (Frontal Assessment Battery) e la NPI. (Neuropsychiatric Inventory).

Risultati:

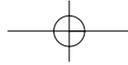
i pazienti con PDD e DBL mostrano un profilo simile di declino cognitivo e di disturbi psicopatologici peraltro con una storia evolutiva più sfavorevole per la DBL e per una migliore e più stabile risposta alla terapia con L-Dopa nel PDD. La frequen-





za di comparsa del fenomeno del Punding è maggiore nella PDD rispetto alla DBL. Conclusioni: la maggiore frequenza di comparsa dei disturbi compulsivi nella malattia di Parkinson rispetto ai pazienti con DBL è presumibilmente la conseguenza di una maggiore rilevanza della sindrome disregolatoria di Dopamina nella malattia di Parkinson.





UTILITÀ DELLA FAB (FRONTAL ASSESSMENT BATTERY) NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEI DISTURBI COGNITIVI DEI PARKINSONISMI DEGENERATIVI ATIPICI (PDD, LBD E PSP)

S. Prioni^a, P. Soliveri^a, F. Tagliavini^a, V. Fetoni^b, F. Sasanelli, A. Scaglioni^c, P. Caffarra^d, M.G. Saginario^e, F. Girotti^a

^a Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta

^b Divisione di Neurologia, ASL di Melegnano

^c Divisione di Neurologia, ASL di Parma

^d Università degli Studi di Parma

^e Fondazione Don Gnocchi, Parma

Introduzione:

la FAB (Frontal Assessment Battery) è una scala di valutazione dei disturbi cognitivi di tipo frontale che si è mostrata utile nella diagnosi differenziale delle demenze frontotemporali (FTD) rispetto alla malattia di Alzheimer (AD).

Obiettivi:

valutare l'utilità della FAB (Frontal Assessment Battery) nella diagnosi differenziale dei disturbi cognitivi dei parkinsonismi degenerativi atipici (Parkinson -Demenza PDD, Demenza con Corpi di Lewy LBD e la Paralisi Soprannucleare Progressiva PSP).

Metodi:

abbiamo somministrato la FAB ad un campione di 139 pazienti suddivisi tra demenze degenerative con prevalente coinvolgimento corticale (45 AD e 35 FTD) e demenze con prevalente coinvolgimento sottocorticale (20 PDD, 27 PSP e 12 LBD). La valutazione è stata eseguita prendendo in considerazione le variabili demografiche del campione ed è stato effettuato anche un confronto con lo stato mentale tramite la somministrazione del MMSE (Mini Mental State Examination).

Risultati e conclusioni:

Da un'indagine preliminare viene evidenziata una scarsa capacità predittiva della FAB nella diagnosi differenziale tra i parkinsonismi degenerativi atipici rispetto alla sua sensibilità nel differenziare le demenze degenerative primarie (AD e FTD).



DDS-PC INVENTORY: VALIDAZIONE PRELIMINARE DI UN QUESTIONARIO PER LO STUDIO DEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON CON DISTURBI COMPORTAMENTALI DI TIPO IMPULSIVO-COMPULSIVO

M. Baratti[^], S. Cabrini[°], G. Cabri[^], F. Bonfà[°], M. Avanzi[°]

([^]) U.O. Neurologia, Ospedale Ramazzini di Carpi, Dipartimento di Neuroscienze, AUSL Modena; ([°]) SERT, Ospedale di Cortemaggiore, AUSL Piacenza

I farmaci dopaminergici costituiscono un fattore di rischio nel determinare, nei pazienti affetti da malattia di Parkinson (MP), anomalie del comportamento che il DSM-IV raggruppa nella categoria degli Impulse Control Disorder (ICD) come, ad esempio, comportamenti di ricerca della gratificazione (gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, shopping patologico, disturbo da alimentazione incontrollata, guida spericolata), punding, uso compulsivo dei farmaci dopaminergici stessi.

Si vuole presentare una validazione preliminare di un questionario, predisposto per valutare la presenza di comportamenti impulsivo-compulsivi associati alla terapia sostitutiva dopaminergica (DRT) nella MP.

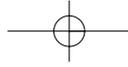
Il questionario è denominato, con un acronimo, DDS-PC inventory: dove DDS è la sindrome da disregolazione dopaminergica, P sta per paziente e C per caregiver. Il questionario comprende 45 items: 9 items per esplorare il gioco d'azzardo, 4 per l'alimentazione incontrollata, 10 per lo shopping compulsivo, 7 per l'ipersessualità, 4 per il punding, 7 per la compulsione ad abusare dei farmaci, 1 per comportamenti violenti e 3 per la ricerca del rischio alla guida di autoveicoli.

Sono stati valutati 40 pazienti e rispettivi caregivers, confrontando pazienti parkinsoniani con e senza disregolazione dopaminergica (DDS). I pazienti sono stati studiati attraverso il nostro questionario, la Barratt Impulsiveness Scale, per la valutazione dei livelli di impulsività, la Symptom Checklist 90 Revised (SCL-90 R), per valutare il livello psicopatologico generale, ed il colloquio clinico.

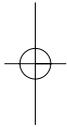
Il questionario è stato ben accettato da parte di pazienti e familiari e ha mostrato una buona validità discriminante ($p = .000$).

Inoltre, nel campione testato, si è osservato che i pazienti con comportamenti anormali, clinicamente significativi, presentano minore età ($p = .006$), minore età d'esordio ($p = .001$), maggiore LEDD (dose giornaliera di farmaci dopaminergici) ($p = .029$), maggiori valori di UPDRS III ($p = .021$), maggiori livelli di psicopatologia generale ($p = .000$).

Questi risultati preliminari suggeriscono che il questionario DDS-PC è un ottimo strumento per identificare pazienti parkinsoniani, in terapia sostitutiva dopaminergica, che presentano comportamenti impulsivo-compulsivi e può permettere, inoltre,



di individuare pazienti ancora sotto sottosoglia ma fortemente a rischio di sviluppare tali anomalie comportamentali. Quest'ultimo dato è di estrema utilità clinica, per il neurologo, per impostare o rimodulare la terapia dopaminergica e prevenire l'emergere di questi disturbi clinici.





DISTURBI COMPORTAMENTALI NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER: PREMORBOSITÀ O SINTOMO?

C. Paci, R. Gobbato, T. Carboni, S. Sanguigni, G. D'Andreamatteo, C. Cacaci, B. Moretti, L. Curatola

U.O. Neurologia, Ospedale Civile "Madonna del Soccorso", via L. Manara, 63039 San Benedetto del Tronto (AP)

Introduzione:

La malattia di Alzheimer è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dalla perdita di più funzioni cognitive tra le quali la memoria che assume una tale entità da interferire con le normali attività sociali e lavorative del paziente. Oltre ai sintomi cognitivi sono presenti i sintomi non cognitivi che riguardano la sfera della personalità, l'affettività, l'ideazione e la percezione, le funzioni vegetative, il comportamento. I disturbi comportamentali e psichici (BPSD) sono molto frequenti nella malattia di Alzheimer e possono comparire fin dalle prime fasi della malattia. Possono variare dall'apatia e depressione all'agitazione e al comportamento aggressivo. Due anni fa alla SNO svoltasi a Torino avevamo presentato un lavoro dal titolo "Disturbi Comportamentali nella malattia di Alzheimer: premorbosità o sintomo?" in cui concludevamo che probabilmente i disturbi psichici nei familiari di pazienti con malattia di Alzheimer possono rappresentare un ulteriore strumento per una migliore definizione diagnostica.

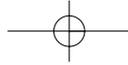
Obiettivi:

Lo scopo del nostro studio è stato quello di riuscire a confermare quanto sopra. Partendo dalla nostra esperienza di U.V.A. (unità di valutazione Alzheimer) in cui si è constatato che nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer con disturbi BPSD esiste una maggiore frequenza di disturbi psichiatrici in ambito familiare, abbiamo continuato a raccogliere tutti i dati quantificando la percentuale di disturbi psichiatrici nei familiari dei pazienti con malattia di Alzheimer con e senza BPSD.

Metodi:

Abbiamo preso in esame tutti i pazienti affetti da malattia di Alzheimer inseriti nell'ex-progetto CRONOS, cioè in trattamento con farmaci anticolinesterasici (440) e seguiti nel nostro ambulatorio U.V.A. Abbiamo intervistato, nell'ambito delle visite di controllo, i loro familiari utilizzando la scala NPI.

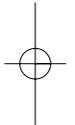


**Risultati:**

Dei 440 pazienti con malattia di Alzheimer 280 presentavano disturbi BPSD. Tra questi 380 familiari (in media circa $1,5 \pm 0,5$ parenti per paziente) avevano disturbi psichici caratterizzati prevalentemente da ansia (70%), depressione (60%), facile irritabilità (50%), psicosi (25%), autismo (5%). Tali disturbi erano preesistenti e non insorti dopo la comparsa della malattia di Alzheimer nel proprio familiare. Inoltre nei pazienti con BPSD esisteva una più alta familiarità (75%) di casi di demenza rispetto ai pazienti senza BPSD (25%).

Conclusioni:

I risultati del nostro studio , confermano l' ipotesi che i disturbi psichici nei familiari di pazienti con malattia di Alzheimer possono rappresentare un ulteriore strumento per una migliore definizione diagnostica. Occorre ricordare che nel Novembre 1906 al 37° congresso di psichiatria in Germania venne presentato da Alois Alzheimer un caso di una donna, Augusta di 51 anni, che presentava “accanto ad un progressivo declino cognitivo, allucinazioni, deliri ed alterazioni della condotta sociale” . La prima definizione di malattia di Alzheimer indicava la presenza di disturbi cognitivi ma anche di disturbi psichici.





CORRELATO SPECT DAT-SCAN DELLE ALLUCINAZIONI VISIVE NELLA MALATTIA A CORPI DI LEWY LIEVE E PRECLINICA

V. Isella¹, G. Gelosa¹, M. Musarra², C. Mapelli¹, C. Messa², I.M. Appollonio¹

¹ Clinica Neurologica e ² Medicina Nucleare, Ospedale S. Gerardo, Monza, Università di Milano Bicocca Via Pergolesi 33 20052 Monza (MB)

Introduzione:

La presenza di allucinazioni (più spesso visive e ben strutturate) figura tra i criteri diagnostici per la demenza a corpi di Lewy (DCL) ed è un reperto rilevabile in circa l'80% dei pazienti affetti da tale forma di demenza. Alcuni dati di letteratura suggeriscono che la base fisiopatologica delle allucinazioni nella DCL potrebbe essere rappresentata da un deficit colinergico (Perry et al. 1991, Ballard et al. 2000), a livello della corteccia occipitale. In particolare, in uno studio relativamente recente (Mori et al. 2006) è stata dimostrata, in pazienti con DCL, una relazione tra modificazione del sintomo allucinazioni, cambiamento dell'ipoperfusione occipitale rilevata alla SPECT cerebrale di flusso, e trattamento con anticolinesterasici.

Scopo dello studio:

Nel presente lavoro abbiamo voluto verificare, in soggetti affetti da malattia a corpi di Lewy iniziale, se vi sia una relazione tra allucinazioni visive e degenerazione dopaminergica a livello dei nuclei della base, valutata tramite SPECT con ioflupano DaT-SCAN.

Soggetti e metodi:

A tale scopo abbiamo selezionato 25 soggetti con diagnosi di DCL lieve o preclinica, definita secondo criteri diagnostici standardizzati (McKeith et al. 2005), e li abbiamo sottoposti ad esame obiettivo neurologico, valutazione neuropsicologica estensiva, TAC o RM encefalo e SPECT cerebrale sia di flusso che con ioflupano DaT-SCAN.

Risultati:

Nove pazienti su 25 (36%) mostravano allucinazioni visive (associate o meno ad allucinazioni uditive). La prevalenza di un DaT-SCAN indicativo di degenerazione



dopaminergica era del tutto sovrapponibile nei due gruppi di pazienti con (66.7%) e senza (68.8%) allucinazioni. La presenza di ipoperfusione alla SPECT di flusso e di atrofia all'imaging morfologico era solo lievemente superiore nei soggetti con allucinazioni (83.3% e 66.7%, rispettivamente), rispetto a quelli senza allucinazioni (66.7% e 56.3%, rispettivamente). Il profilo cognitivo era simile nei due gruppi.

Conclusioni:

Il presente dato appare come una conferma indiretta della letteratura secondo la quale le allucinazioni visive nella DCL si dissocierebbero dalle manifestazioni motorie e cognitive della malattia dal punto di vista del substrato neurochimico, in quanto non sostenute da un deficit dopaminergico.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE:

- Ballard et al. *Ann Neurol* 2000, 48: 868–876; McKeith et al. *Neurology* 2005, 65: 1863-72.
Mori et al. *Neurology* 2006, 66: 935-7; Perry et al. *Ann NY Acad Sci* 1991, 640: 197–202

LE ANOMALIE EEG PRECOCI PREDICONO LA COMPARSA DI FLUTTUAZIONI COGNITIVE NELLA MALATTIA DI PARKINSON CON DEMENZA

L. Bonanni, A. Thomas, D. Monaco, A. D'Andreagiovanni, F. Anzellotti, E. Mancino, I. Borrelli, E. Iorio, K. Armellino, F. Ciccocioppo, S. Bifulchetti, L. Ricciardi, M. Onofri

Istituzioni di appartenenza: Clinica Neurologica, Università G.d'Annunzio di Chieti-Pescara

Le fluttuazioni cognitive (FC) sono considerate una "caratteristica associata" nei criteri clinici recentemente proposti per la malattia di Parkinson con Demenza (PDD). La presenza e severità delle FC nella PDD sono descritte in relazione alla variabilità del tracciato EEG nel tempo.

Sulla base delle caratteristiche EEG, i pazienti con PDD possono essere classificati in due gruppi: PDD con FC (PDD-F) e PDD senza FC (PDD-NF), ognuno dei quali rappresenta il 50% dei pazienti all'esordio della demenza.

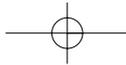
I pazienti PDD-NF mostrano un normale EEG con frequenza dominante (FD) alfa stabile. I pazienti PDD-F mostrano anomalie EEG caratterizzate da FD al di sotto di 8Hz, variabilità della FD al di sopra di 1.2 Hz. Le FC nel decorso della PDD diventano progressivamente prominenti, e si estendono a 3 quarti della popolazione PDD e sono accompagnate dalla comparsa delle suddette anomalie EEG.

Scopo dello studio è di valutare in 30 pazienti PDD-NF seguiti per 2 anni, se sia possibile definire modificazioni precoci delle caratteristiche EEG iniziali in grado di predire la comparsa di FC misurate con il questionario specifico Clinician Assessment of Fluctuations (CAF). 30 pazienti PDD-F sono anche studiati per confrontare il tasso di progressione delle modificazioni EEG nel tempo tra i due gruppi di pazienti.

Le anomalie EEG, caratterizzate da frequenza dominante in banda pre-alpha o variabile nel tempo con pattern di frequenza dominante delta-theta/pre-alpha o theta-pre-alpha/alpha, correlano strettamente con la comparsa e il peggioramento delle FC nei pazienti PDD e sono specifiche e sensibili al 100% per la presenza di FC.

Inoltre, la presenza di aumentata variabilità della FD nei pazienti PDD-NF si è rivelata altamente predittiva del successivo sviluppo di FC.

L'EEG può essere utile per misurare e monitorare segni molto precoci di FC nei pazienti PDD alla loro prima presentazione.



DETERIORAMENTO COGNITIVO IN PAZIENTI CON MP IN FASE AVANZATA DI MALATTIA

L. Rizzi, L. Castelli, M. Zibetti, S. Angrisano, P. Cornero, D. Tonello, S. Molinaro, L. Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino, via Cherasco 15, 10126 Torino

Introduzione

I dati di letteratura includono deficit cognitivi e demenza nello spettro di sintomi non motori connessi alla malattia di Parkinson (MP). Recenti ricerche epidemiologiche rilevano un'elevata incidenza di disturbi cognitivi e di demenza in MP: l'83% dei pazienti sviluppa demenza a 20 anni dall'esordio di malattia, dopo 15 anni il 48% dei pazienti mostra un quadro di demenza ed il 36% evidenza Mild Cognitive Impairment (Hely et al., Sydney Multicenter Study, 2005/2008). Le principali alterazioni riguardano le funzioni esecutive, la memoria esplicita, l'attenzione e le funzioni visuo-spaziali.

Obiettivo

Valutazione del profilo cognitivo e dell'incidenza di deterioramento cognitivo in pazienti parkinsoniani con una storia di malattia superiore ai 20 anni.

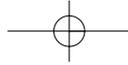
Materiali e metodi

23 pazienti consecutivi con MP (età media: 60.3 (8.4); M/F:12/11) con almeno 20 anni di malattia (23.1 ± 3.1) sono stati valutati con una batteria neuropsicologica volta ad indagare il ragionamento, l'attenzione, la memoria e le funzioni esecutive frontali. I pazienti dello studio, con un quadro cognitivo generale compatibile con i criteri di selezione per l'intervento di DBS del NST, sono stati rivalutati a 5 anni dall'intervento.

Risultati

18 pazienti su 23 (78.3%) presentavano deficit in almeno un dominio cognitivo; 6 pazienti su 23 (26,1%) mostravano un rilevante decadimento cognitivo, compati-

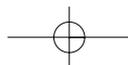
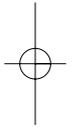




le con un quadro di demenza, caratterizzato da prestazione deficitaria in almeno quattro domini cognitivi.

Conclusion

Il presente studio conferma l'elevata incidenza di disturbi cognitivi in pazienti con MP in fase avanzata di malattia. Tale riscontro risulta particolarmente significativo in quanto tutti i pazienti dello studio presentavano al momento della DBS del NST un quadro cognitivo generale compatibile con i criteri di selezione. Nella presente casistica 6 pazienti su 23 (26.1%) mostrano un deterioramento cognitivo rilevante, compatibile con un quadro di demenza.





RELAZIONE TRA ANOMALIE DELLE VARIAZIONI CIRCADIANE DEI VALORI PRESSORI E DETERIORAMENTO COGNITIVO NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

A. Rubino, M. Valente, C. Natalia, C. Purcaro, S. Strano°, G. Meco*

Centro Malattia di Parkinson, D.A.I. Neurologia e Psichiatria Sapienza Università, Roma

* Neuroscience Centre of Latium (NCL) °Dipartimento di Malattie Cardiovascolari Università di Roma la Sapienza

Introduzione:

I valori pressori mostrano fisiologiche variazioni circadiane caratterizzate da una diminuzione dei valori medi durante i periodi di riposo; questo normale profilo viene indicato come “nocturnal dip”.

Diversi dati in letteratura mostrano come alterazioni del fisiologico decremento dei valori pressori notturni (definito come “non-dipping status”) siano associate a danni d’organo di origine cardiovascolare.

Obiettivi e Metodi:

Per determinare come anomalie delle variazioni circadiane dei valori pressori possano essere associate ad alterazioni del profilo cognitivo sono stati arruolati 28 pazienti, affetti da Malattia di Parkinson che non presentano fattori di rischio cardiovascolari. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica e monitoraggio pressorio delle 24 ore.

Risultati e conclusioni:

La sottopopolazione “non-dippers” ha mostrato una significativa riduzione delle performance cognitive nei task attenzionali, esecutivi e visuospatiali. Non è stata individuata una differenza statisticamente significativa delle funzioni mnesiche.

Si potrebbe ipotizzare, pertanto, che un mancato decremento dei valori notturni possa essere un potenziale fattore di rischio cerebrovascolare per lo sviluppo e la progressione dei disturbi cognitivi nella Malattia di Parkinson.

Inoltre, l’assenza di una fisiologica variazione circadiana dei valori pressori può indicare la presenza di alterazioni delle funzioni autonome di frequente riscontro nei pazienti parkinsoniani e che associate con le disfunzioni cognitive potrebbero rappresentare un marker di diffusione del processo neuropatologico.



MILD COGNITIVE IMPAIRMENT NELLA MALATTIA DI PARKINSON*M. Guidi, L. Paciaroni, S. Paolini, P. Fioravanti, O. Scarpino*

U.O Neurologia - Ospedale Geriatrico - INRCA - Ancona

La demenza nella Malattia di Parkinson (MP) è spesso descritta come complicanza della fase avanzata di malattia e si correla maggiormente con alcune caratteristiche quali l'età del soggetto, la familiarità, il quadro clinico. Negli ultimi anni numerosi autori hanno focalizzato l'attenzione sulle difficoltà cognitive nella fase iniziale della MP e hanno applicato ad esse il termine e la "categoria sindromica" di Mild Cognitive Impairment (PD-MCI), che già da diversi anni viene correlata allo sviluppo della Malattia di Alzheimer.

Scopo del nostro studio è stato quello di individuare classi di pazienti affetti da PD-MCI con tipologie diverse attraverso un'accurata indagine clinica; i risultati sono stati poi confrontati con i dati ottenuti dall'analisi Quick Cluster.

41 pazienti affetti da MP senza demenza sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica approfondita, finalizzata ad esplorare numerose aree cognitive quali le funzioni esecutive, l'attenzione selettiva, la memoria, il linguaggio e la cognizione spaziale.

I risultati dell'indagine mostrano che solo il 29% dei pazienti poteva essere considerato normale dal punto di vista cognitivo, in contrasto con il 47% individuato da Janvin. Ad un'analisi dei sotto-tipi di PD-MCI, i nostri dati non confermano la prevalenza del sotto-tipo con singolo dominio non amnesico. Questo risultato è stato confermato anche dall'analisi Quick cluster, secondo la quale sono stati individuati tre sottogruppi: sotto-tipo amnesico (32%), sotto-tipo con singolo dominio non amnesico (5%) e sottotipo con dominio cognitivo multiplo (39%).

In conclusione, attraverso una valutazione clinica e neuropsicologica approfondita, è possibile individuare un numero di PD-MCI più rilevante rispetto ad altre ricerche. Inoltre, contrariamente ad altri studi secondo cui il dominio esecutivo è precocemente compromesso nella MP, i nostri dati suggeriscono una maggiore presenza della componente amnesica, che si presenta da sola o associata ad altri deficit esecutivi.

DIFFERENZA DI GENERE E FUNZIONI COGNITIVE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

R. Zangaglia^{1a}, C. Pasotti^{1b}, E. Sinforiani^{1b}, M. Ossola^{1a}, E. Martignoni^{2,3}, G. Nappi^{1,4}, C. Pacchetti^{1a}

¹ Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson (CRIMP), IRCCS Fondazione Istituto Neurologico “C. Mondino”, Pavia (^{1a} Unità Parkinson e Disordini del Movimento, ^{1b} Laboratorio di Neuropsicologia); ² Università degli Studi dell’Insubria, Varese; ³ Servizio di Neuroriabilitazione e Disordini del Movimento, IRCCS “S. Maugeri”, Tradate, Varese; ⁴ Cattedra di Neurologia, Università La Sapienza, Roma

I dati di letteratura sulle differenze di genere nella Malattia di Parkinson (MP) sono circoscritti ad aspetti epidemiologici, alla diversa espressione fenotipica dei sintomi motori, alla differente risposta alla terapia farmacologica e chirurgica. A fronte di un crescente interesse per la medicina di genere, gli studi cognitivo-comportamentali nella MP risultano essere poco numerosi e controversi.

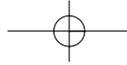
Scopo dello studio è la valutazione delle differenze di genere nella MP in relazione alle funzioni cognitive.

Sono stati reclutati 101 pazienti con diagnosi di MP, 52 maschi (M) e 49 femmine (F) con età superiore a 55 anni. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione motoria mediante UPDRS (parte motoria) e test neuropsicologici per la memoria a lungo (Logical Memory Task e 15 Parole di Rey) e a breve termine (Span Verbale, Digit Span, Corsi Block tapping test), per le funzioni logico-esecutive e frontali (Weigl Sorting Test, Matrici Colorate di Raven 1947, FAB), per la fluenza verbale (FAS) e per le abilità visuospatiali (Aprassia Costruttiva e Copia della Figura di Rey).

Il gruppo M (età media 68.77±6.04 anni), non differiva significativamente dal gruppo F (età media 69.00±7.60 anni) in merito agli aspetti motori della MP e alla terapia assunta.

Alla valutazione cognitiva emergevano invece significative differenze nella rievocazione immediata delle 15 parole di Rey (M 38.14 ±9.35; F 42.14±9.91; p<0.05), alla Frontal Assessment Battery (M 13.53 ±3.76; F 15.79±2.00; p<0.001) e nella copia della Figura complessa di Rey (M 23.30 ±9.66; F 30.66±7.71 p<0.001).

Le donne sembrano avere una minor compromissione sia a carico delle abilità visuospatiali, sia a carico delle funzioni logico-esecutive e strategiche e nelle prove di funzionalità frontale. Tale risultato potrebbe spiegare anche la miglior prestazione delle donne rispetto al gruppo degli uomini rilevata ai test di memoria a lungo termine che richiedono l’utilizzo di strategie per l’immagazzinamento del materiale mnesico.



NETWORK COGNITIVO-COMPORTAMENTALE NEL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT NELLA MALATTIA DI PARKINSON

I. Delrio, A. Alberici, A. Padovani

Clinica Neurologica Spedali Civili Di Brescia, Piazzale Spedale Civili 1, Brescia

Introduzione:

Una condizione di decadimento cognitivo lieve, o Mild Cognitive Impairment (MCI), analoga a quella che caratterizza la fase pre-clinica della malattia di Alzheimer, può essere applicata anche alla malattia di Parkinson (PD), per indicare soggetti con disturbo di almeno un dominio cognitivo (MCI-PD), in assenza di demenza. La presenza di MCI-PD rappresenta uno dei fattori di rischio per la conversione della PD in demenza, condizione che sembra intervenire nella storia naturale di circa il 30-40% dei pazienti con PD.

Obiettivi:

L'identificazione delle caratteristiche cognitivo-comportamentali di pazienti affetti da PD con MCI.

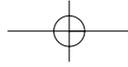
Metodi:

Una coorte di 163 pazienti con diagnosi di PD-MCI (età media = 70.7; Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS-III), media = 24.6) è stata sottoposta a valutazione neuropsicologica, attraverso la somministrazione di test per la misurazione della cognitività globale (MMSE), della memoria verbale e non verbale a breve e lungo termine (Raccontino, Figura di Rey Recall), delle funzioni esecutive e frontali (Trail Making parte A e B, Matrici di Raven, Fluenza verbale per lettera e categoria); l'assetto comportamentale è stato ottenuto mediante l'intervista strutturata del Neuropsychiatric Inventory (NPI).

Risultati:

La quota dominante di MCI-PD appare caratterizzata da impairment delle funzioni prassiche ed esecutive, espresso come prestazioni deficitarie nella parte A del Trail Making Test. La suddivisione in sottogruppi in base alla presenza o assenza di

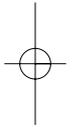
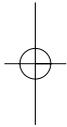




Depressione e/o Apatia, ha evidenziato come tale compromissione sia significativamente associata alla presenza di apatia e depressione.

Conclusioni:

L'esistenza di un profilo cognitivo-comportamentale che associa la compromissione delle funzioni esecutive con la presenza di disturbi della sfera affettiva e comportamentali, quali l'apatia e la depressione, consente di identificare un network di MCI-PD. Studi di neuroimmagine e strutturale saranno fondamentali per la definizione delle strutture cerebrali coinvolte.





I COMPORTAMENTI STEREOTIPI NELLE DEMENZE DEGENERATIVE PRIMARIE (AD-FTD) E NEI PARKINSONISMI CON DEMENZA (PSP-PDD-LBD): RISULTATI DEFINITIVI

S. Prioni^a, P. Soliveri, F. Tagliavini^a, V. Fetoni^b, F. Sasanelli, A. Scaglioni^c, P. Caffarra^d, M.G. Saginario, F. Girotta

^a Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, ^b Divisione di Neurologia, ASL di Melegnano, ^c Divisione di Neurologia, ASL di Parma, ^d Università degli Studi di Parma, ^e Fondazione Don Gnocchi, Parma

Introduzione:

La presenza di comportamenti stereotipi, iterativi-ripetitivi è frequentemente osservata in alcune forme di demenza frontotemporale (FTD) ma comportamenti stereotipi sono segnalati nella malattia di Alzheimer (AD) e in alcune demenze sottocorticali quali la malattia di Parkinson (PDD), la Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP), e la demenza con Corpi di Lewy (LBD).

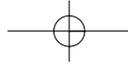
Obiettivi:

Il progetto prevede lo studio sistematico dei comportamenti stereotipi semplici e complessi nelle demenze corticali e sottocorticali valutati con appropriate scale per stabilire le possibili correlazioni tra questi comportamenti e il grado di disabilità motoria, cognitiva e psicocomportamentale.

Metodi:

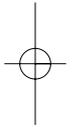
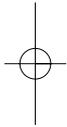
rispetto allo studio pilota il numero dei pazienti è stato incrementato da 60 a 139 suddivisi tra demenze degenerative con prevalente coinvolgimento corticale (45 AD e 35 FTD) e demenze con prevalente coinvolgimento sottocorticale (20 PDD, 27 PSP e 12 LBD). La valutazione è stata eseguita mediante la somministrazione di una scala per le stereotipie motorie che prende in esame i seguenti domini: comportamenti riconducibili al mangiare e al cucinare, al vagabondare, al parlare, al gesticolare e ai ritmi giornalieri; UPDRS-III per la compromissione motoria, ADL e IADL per l'esame della disabilità funzionale, MMSE e Frontal Assessment Battery (FAB) per lo stato mentale e NeuroPsychiatric Inventory (NPI) per i disturbi psicocomportamentali.

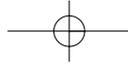




Risultati e conclusioni:

i risultati evidenziano una diversa distribuzione delle stereotipie nelle patologie considerate. Una frequenza più alta delle stereotipie è stata rilevata nella FTD e nella PSP dove prevalgono le stereotipie motorie rispetto ad altri comportamenti stereotipi più complessi. La più bassa incidenza è stata rilevata nella malattia di Alzheimer. Alcune modalità di comportamento stereotipo sembrano correlare con la disabilità motoria e col grado di compromissione cognitiva.





FUNZIONI ESECUTIVE IN UN MONDO VIRTUALE : UNO STUDIO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

G. Albani, G. Riva, S. Raspelli, L. Pradotto, R. Pignatti, A. Mauro

Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS Piacavallo (Verbania), Università di Torino

Background:

Anche se la malattia di Parkinson (MP) è considerata essere soprattutto un disordine del movimento secondario ad una disfunzione nigrostriatale, negli ultimi anni numerosi studi, supportati da evidenze cliniche, hanno evidenziato la presenza di alterazioni delle funzioni esecutive. Queste includono deficit nella programmazione, nella formazione di concetti, nella memoria di lavoro, visiva e lessicale, nella attenzione e difficoltà nei compiti contemporanei ed in sequenza.

La immersione in realtà virtuale (VR) può funzionare come un modello sperimentale dove i sintomi motori "reali" sono eliminati od attenuati, in modo da esplorare la componente puramente cognitiva di una strategia motoria.

Obiettivo:

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare la capacità di programmazione e di memoria, il grado di attenzione, e le abilità nel compito in contemporanea ed in sequenza in pazienti con MP senza demenza.

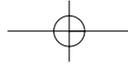
Metodi:

Abbiamo studiato 15 pazienti con MP senza demenza e 10 controlli tramite una versione in realtà virtuale (RV) del Multiple Errand Test (VMET). MET è un test di valutazione delle funzioni esecutive della vita quotidiana costituito da compiti da eseguire seguendo determinate regole. Lo abbiamo realizzato in un ambiente virtuale rappresentato da un supermercato dove vi sono oggetti da comprare ed informazioni da acquisire. I parametri valutati sono: Il tempo di esecuzione, gli errori nella esecuzione, le inefficienze, il rispetto delle regole, le strategie, gli errori interpretativi, ed i compiti parzialmente riusciti.

Risultati:

il tempo di esecuzione e' risultato più lungo nei controlli che nei pazienti, che però presentavano più errori nelle esecuzione dei compiti.

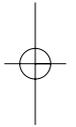




Conclusioni:

Il deficit di controllo degli impulsi può coinvolgere la programmazione e la capacità di decidere nei pazienti con MP, inducendo a strategie con gratificazione immediata ma ricche di errori.

Questi dati, raccolti su casi di MP senza demenza, supporterebbero l'idea che nella MP i disturbi comportamentali possono progressivamente condurre ad un deficit cognitivo.



MODIFICAZIONE COGNITIVA NEI VARI STADI DELLA MALATTIA DI PARKINSON: BRADIPSICHISMO O DEMENZA?

A. Capone, B. Gandolfi, N. Modugno, F. Di Biasio, A. Brunetti, G. Caranci, F. Lena, S. Ruggieri

Fondazione Neuromed

Introduzione

Con questo studio si intende dimostrare che la malattia di Parkinson (MP) non è caratterizzata solo da lentezza, povertà di movimenti volontari, tremore e rigidità muscolare. In realtà anche in assenza di un quadro di demenza, i pazienti affetti da malattia di Parkinson possono presentare numerosi sintomi riguardanti la sfera cognitiva ed affettiva.

La demenza, associata alla malattia di Parkinson, è caratterizzata da rallentamento cognitivo e motorio, da compromissione delle funzioni esecutive, e da deficit della memoria di recupero.

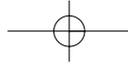
I principali fattori di rischio legati allo sviluppo di disfunzioni cognitive e di demenza nei pazienti MP sono l'età avanzata, l'esordio della sintomatologia motoria in età avanzata, i precoci eventi confusionali o psicotici correlati alla terapia dopaminergica, il coinvolgimento assiale e del linguaggio, i disturbi motori severi (specialmente bradicinesia), i bassi punteggi ai test cognitivi (specialmente alla fluenza verbale e ai test esecutivi), la depressione.

Deficit cognitivi settoriali (esecutivo-frontali, mnesico-rievocativi, visuospatiali) sono rilevabili ancora più frequentemente e si sono dimostrati assai predittivi per la successiva evoluzione dementigena. Infatti tra pazienti con deterioramento cognitivo si possono identificare diversi profili neuropsicologici: un deterioramento interessante soprattutto la memoria verbale; alterazione delle sole funzioni esecutive; deficit delle abilità visuo-spaziali e di memoria visiva; varie combinazioni di questi tre aspetti, non tali comunque da produrre una demenza franca.

Materiali e metodi

È stato osservato un campione di 20 soggetti con MP. Ogni paziente è stato sottoposto ad una valutazione neuropsicologica per la valutazione delle funzioni cognitive superiori (Mental Decline Battery) ripetuta dopo 6 mesi.

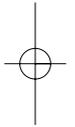
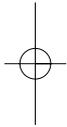
I risultati della valutazione di controllo, corretti per età e scolarità, sono stati confrontati con i risultati della valutazione di base per osservare eventuali diversità.



Risultati e conclusioni

Non è stata riscontrata correlazione tra i deficit cognitivi e la gravità del quadro motorio; inoltre nei pazienti in cui la terapia orale ha migliorato significativamente le performance motorie il profilo neuropsicologico è rimasto sostanzialmente invariato.

Tali risultati indicano che il miglioramento delle condizioni motorie indotto dalla terapia farmacologica non si associa ad una riduzione dei deficit neuropsicologici.





PRESENTAZIONE E DISCUSSIONE DEI POSTER GRUPPO 5

LA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA UNILATERALE DEL NUCLEO SUBTALAMICO IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKIN- SON

*N. Modugno¹, F. Lena¹, G. Caranci¹, F. Di Biasio¹, A. Brunetti¹, B. Gandolfi¹,
P. Romanelli¹*

¹ IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS) Italy

Introduzione

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleo subtalamico (STN) genera un miglioramento della sintomatologia motoria nella malattia di Parkinson (Mdp), la riduzione dei levodopa equivalenti (LEDD) e della gravità delle complicanze della terapia, già dopo l'impianto del primo elettrodo. Dopo il posizionamento del secondo elettrodo i miglioramenti sono meno significativi, si possono verificare effetti collaterali e spesso il miglioramento della sintomatologia motoria non correla con quello della qualità della vita.

Obiettivi e metodi

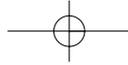
Per tale motivo abbiamo valutato l'efficacia della DBS unilaterale del STN controlaterale all'emilato più affetto, in dieci pazienti. I pazienti sono stati valutati con la scala motoria UPDRS, del grado di autonomia Schwab and England, e della qualità della vita PDQ-39, con stimolatore e terapia "OFF" e "ON". Il LEDD è stato confrontato con quello preoperatorio.

Risultati

Dopo 6 mesi, tutti i pazienti hanno mostrato un beneficio clinico bilaterale, prevalentemente dell'emilato controlaterale alla DBS del STN, riduzione delle discinesie e delle fluttuazioni motorie e del LEDD.

Dopo 6 mesi il totale medio dell'UPDRS III è migliorato in tutte le condizioni: MED-ON/STIM-ON, MED-OFF/STIM-OFF, MED-ON/STIM-OFF e MED-OFF/STIM-ON. La dose media giornaliera di LEDD assunta dai pazienti è diminuita.





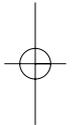
ta del 49 % ($p = 0,036$), sia le discinesie che le fluttuazioni motorie si sono ridotte significativamente e abbiamo osservato un marcato miglioramento della qualità della vita.

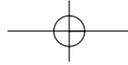
Non si sono verificati effetti collaterali, e tutti i pazienti non hanno mostrato complicanze cognitive e psichiche nel post operatorio.

Conclusioni

La stimolazione unilaterale del STN è efficace nel controllo della sintomatologia motoria bilateralmente; tale effetto perdura nel tempo ed è associato ad un minor rischio di complicanze cognitive a breve termine. Per questi motivi la DBS unilaterale può essere una valida e sicura strategia per pazienti in fase meno avanzata e con sintomi asimmetrici.

Un'osservazione prolungata nel tempo è necessaria per valutare la durata temporale dell'efficacia.





MECCANISMI NEUROFISIOLOGICI DEL CONFLITTO E DEI PROCESSI DI DECISION-MAKING NELLA MALATTIA DI PARKINSON

*M. Fumagalli^{1,2}, M. Rosa^{1,2}, S. Marceglia^{1,2}, S. Mrakic-Sposta^{1,2},
C. Lucchiari³, M. Porta⁴, D. Servello⁴, M. Sassi⁴, L.M. Romito^{5,6},
A. Albanese^{5,6}, F. Carella⁵, F. Cogiamanian^{1,2}, G. Pravettoni³, A. Priori¹*

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano.

² Centro Clinico per le Neuronanotecnologie e la Neurostimolazione, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena.

³ Dipartimento di Scienze Politiche e Sociali, Università degli Studi di Milano. Centro interdipartimentale di Ricerca e Intervento sui Processi Decisionali (IRIDe)

⁴ Divisione Neurochirurgia, Centro per le malattie extrapiramidali e la sindrome di Tourette, IRCCS Galeazzi, Milano.

⁵ U.O. Neurologia I - Disturbi del Movimento, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"

⁶ Università Cattolica di Milano

Introduzione.

Il nucleo subtalamico (STN) interviene nei processi decisionali, anche se il suo ruolo non è ancora chiaro. I local field potentials (LFP) del STN costituiscono una finestra sull'attività di tale struttura.

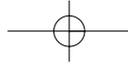
Obiettivi.

Studiare i processi decisionali in ambito socio-morale a livello comportamentale e neurofisiologico in pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP) e sottoposti a intervento per DBS mediante registrazione sincrona dell'attività elettrica corticale (EEG) e subtalamica (LFPs).

Metodi.

A 5 pazienti con MP e sottoposti a intervento stereotassico per DBS (età media 60 anni, durata media della malattia 9.8 anni) è stato somministrato un compito computerizzato di decisione socio-morale in cui il soggetto risponde se si trova in accordo o meno con delle frasi, distinte in frasi neutre, morali non-conflittuali e morali

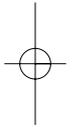


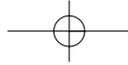


conflittuali. È stato inoltre somministrato un compito motorio di controllo. I compiti sono stati somministrati 3 giorni dopo l'intervento e, durante l'esecuzione, è stata registrata l'attività EEG (Fp1,Fp2,F7,F8) e l'attività sottocorticale dagli elettrodi impiantati per la DBS.

Risultati e Conclusioni.

L'attività corticale e quella del STN presentano correlati neurofisiologici specifici per il compito di giudizio socio-morale rispetto al compito motorio. Si rileva in particolare una significativa riduzione della potenza delle basse frequenze (2-10Hz) nei giudizi relativi agli item conflittuali rispetto agli item neutri (11%, $p < 0.05$), mentre non vi è una sostanziale differenza tra item morali non-conflittuali e neutri (3%, $p < 0.05$). Tali risultati confermano il ruolo del STN nel modulare i processi decisionali, e per la prima volta indicherebbero che l'attività di tale nucleo nelle basse frequenze è funzione del livello di conflittualità.





ALESSITIMIA E DEPRESSIONE IN PAZIENTI CON MP SOTTOPOSTI A DBS DEL SUBTALAMO: UNO STUDIO CASO-CONTROLLO

L. Castelli, L. Rizzi, S. Molinaro, D. Tonello, M. Zibetti, S. Angrisano, M. Lanotte, L. Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, Via Cherasco 15, Torino

Introduzione

Un recente studio (Costa et al., 2006) ha rilevato un'elevata incidenza di alessitimia (21%) in pazienti con malattia di Parkinson (MP). L'alessitimia viene definita come un'alterazione della regolazione affettiva caratterizzata da difficoltà ad identificare e descrivere sentimenti propri e altrui, difficoltà nel distinguere i sentimenti dalle sensazioni corporee, difficoltà di simbolizzazione e da uno stile cognitivo orientato esternamente. Inoltre, tale disfunzione affettiva si presenta spesso in associazione a un disturbo depressivo.

Obiettivo

Valutazione della prevalenza dell'alessitimia e della depressione in pazienti con MP sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (gruppo DBS) con un follow-up medio di 38 mesi, e di un gruppo di pazienti con MP in terapia farmacologica (gruppo MED).

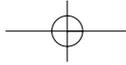
Materiali e Metodi

71 pazienti consecutivi con MP in fase avanzata, di cui 30 sottoposti a DBS bilaterale del NST (Gruppo DBS) e 41 trattati farmacologicamente (Gruppo MED), paragonabili per età (gruppo DBS: 61.7 ± 7.8 ; Gruppo CT: 58.4 ± 7.7), sesso e scolarità sono stati valutati attraverso la Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) e la Beck Depression Inventory (BDI).

Risultati

Il confronto tra il gruppo DBS e il gruppo MED non ha evidenziato differenze significative nei punteggi emersi alla TAS. Nel gruppo DBS, 9 pazienti su 30 (30%) sono risultati alessitimici, 13 (43.3%) borderline e 8 (26.6%) non alessitimici; nel gruppo



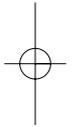
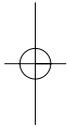


MED, 12 pazienti su 41 (29.2%) sono risultati Alessitimici, 14 (34.1%) borderline e 15 (36.6%) non Alessitimici. Tali percentuali non sono risultate significativamente diverse tra i due gruppi (chi square:0.9;p=0.63).

Per quanto riguarda la depressione, il punteggio della BDI è risultato significativamente più elevato nel gruppo MED rispetto al gruppo DBS (gruppo DBS:10.4±6.0;Gruppo CT:14.7±8.1; $t(68)=2.4;p=0.018$). I punteggi ottenuti alla TAS e alla BDI evidenziano una correlazione significativa nel gruppo MED ($r=0.49;p=0.001$) ma non nel gruppo DBS ($r=0.30;ns$).

Conclusioni

Il presente studio evidenzia un'elevata incidenza di Alessitimia (30%) in pazienti con MP. I pazienti del gruppo DBS presentano tale disturbo in percentuali paragonabili ai pazienti del gruppo MED, mentre la sintomatologia depressiva risulta significativamente inferiore nei 30 pazienti del gruppo DBS.



MODIFICAZIONI NEUROPSICOLOGICHE IN PAZIENTI CON MP SOTTOPOSTI A DBS DEL NST: UNO STUDIO PROSPETTICO CASO-CONTROLLO

C. Azzaro, L. Castelli, L. Rizzi, P. Cornero, S. Molinaro, M. Zibetti, S. Angrisano, M. Lanotte, L. Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, Via Cherasco 15, Torino

Introduzione

Una delle maggiori limitazioni degli studi finora condotti su pazienti con MP sottoposti a DBS del nucleo subtalamico (NST) è la mancanza di un gruppo di controllo costituito da pazienti in trattamento farmacologico. Ad oggi pochi studi hanno utilizzato tale procedura, con follow-up a breve termine compresi tra 3 e 6 mesi.

Obiettivo

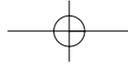
Valutazione del profilo cognitivo di 27 pazienti sottoposti a DBS del NST (gruppo DBS) e confronto con un gruppo di controllo composto da 31 pazienti con MP in terapia farmacologica (gruppo MED), con un follow-up ad un anno.

Materiali e Metodi

58 pazienti con MP in fase avanzata sono stati inclusi nello studio. 27 pazienti consecutivi sottoposti a DBS del NST sono stati valutati dal punto di vista neuropsicologico due settimane prima dell'intervento (T0) e 1 anno dopo (T1). Il gruppo di controllo era composto da 31 pazienti in terapia farmacologica paragonabili al gruppo DBS per sesso, età, scolarità, anni di malattia e gravità di malattia e profilo neuropsicologico a T0. I pazienti del gruppo MED sono stati valutati con lo stesso timing del gruppo DBS (T0 e T1). Tutti i pazienti sono stati valutati attraverso una batteria neuropsicologica standardizzata volta ad indagare il ragionamento, la memoria, le funzioni attenzionali ed esecutive.

Risultati

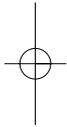
Al fine di valutare le modificazioni neuropsicologiche sono stati calcolati i "change score" per ogni paziente, sottraendo il punteggio di ogni test a T0 con il punteggio



ottenuto a T1. Il t-test per campioni indipendenti effettuato su tali punteggi ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nel test di fluidità verbale fonemica ($p < 0.03$) mentre non sono emerse differenze statisticamente significative in nessuna delle altre prove neuropsicologiche.

Conclusioni

I risultati del presente studio prospettico caso-controllo evidenziano che la DBS del NST determina un selettivo declino della fluidità verbale fonologica in pazienti sottoposti a DBS del NST.



EFFETTI DEI VARI PARAMETRI ELETTRICI SULLA DISARTROFONIA NEI PAZIENTI PARKINSONIANI TRATTATI CON STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO

E. Vannini, S. Coscarelli, S. Ramat, L.M. Raglione, A. Grifoni, C. Santoro, F. Ammannati, P. Marini, S. Sorbi

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze; ? Unità di Foniatria, Università di Firenze, Italia

Introduzione

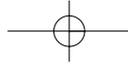
La stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleo subtalamico (STN) riduce i sintomi motori della malattia di Parkinson (PD), ma può causare disfonia.

Pazienti e metodi

Valutiamo gli effetti dei parametri elettrici sulla disfonia nei pazienti con PD, trattati bilateralmente con DBS in STN. Dei 61 pazienti trattati con DBS, 37 vengono esclusi: 12 per scarsa compliance, 12 perché residenti fuori regione, 6 per deterioramento cognitivo e 7 per decesso. Vengono inclusi i rimanenti 24 pazienti, trattati con DBS dal 1999 al 2008. La valutazione clinica e foniatrica avvengono dopo 12 ore di sospensione dei farmaci antiparkinsoniani. Per escludere alterazioni della laringe, viene eseguita una videolaringostroboscopia in DBS ON. La valutazione della parola e l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III) vengono eseguite dopo 10 minuti dal cambiamento parametrico per ogni paziente: lo stimolatore viene spento e acceso, l'ampiezza viene diminuita di 1 V, la frequenza viene portata da 180 a 130 Hz, la durata dell'impulso viene portata a 60 μ s, la configurazione viene cambiata da monopolare a bipolare. Ai pazienti viene richiesto di sostenere la vocale "i" più a lungo possibile; leggere un racconto. L'analisi dei parametri acustici include: frequenza fondamentale, tempo di massima fonazione, scala GIRBAS (grade, instability, roughness, breathiness, asthenicity, strain).

Risultati

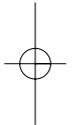
I pazienti esaminati hanno normali strutture anatomiche e presentano risultati simili: la scala GIRBAS peggiora sempre; il tempo di massima fonazione migliora con frequenza 130 Hz, configurazione bipolare, ampiezza ridotta e stimolatore spento; la frequenza fondamentale migliora con frequenza 130 Hz e configurazione bipola-

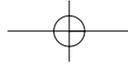


re; l'UPDRS III peggiora sempre; l'UPDRS III item 18 (parola) migliora con la riduzione di ampiezza.

Discussione

Il trattamento con DBS causa disartria ma non disfonia nei nostri pazienti, che mostrano un buon funzionamento laringeo ma fonastenia. Questo effetto è legato alla configurazione monopolare, alle alte frequenze ed alle alte ampiezze.





STIMOLAZIONE A MEDIE FREQUENZE DEL NUCLEO SUBTALAMICO QUALE OPZIONE TERAPEUTICA PER I DISTURBI DELLA MARCIA NELLA FASE AVANZATA DELLA MALATTIA DI PARKINSON

G. Tommasi^{1,2}, E. Fincati², L. Bertolasi², M. Longhi⁴, G. Ricciardi³,
M. Tinazzi^{1,2}, M. Gerosa⁴, A. Fiaschi¹

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

² Servizi di Neurologia e ³Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera di Verona

⁴ Clinica Neurochirurgica, Università di Verona

Introduzione.

Studi di follow-up a lungo termine in pazienti con malattia di Parkinson (MP) trattati con stimolazione ad elevata frequenza (SEF) del nucleo subtalamico (NST) hanno evidenziato che in alcuni casi, a distanza d'anni dall'intervento, il soddisfacente controllo di molti sintomi della malattia contrasta con un progressivo peggioramento della deambulazione, gravato dalla comparsa d'episodi di freezing (FdM). Recentemente, alcune evidenze suggeriscono l'utilizzo della stimolazione a medie/basse frequenze (SMF), 60Hz, per trattare tali disturbi della marcia (DM).

Scopo.

Studiare gli effetti della SMF sui DM quando il loro controllo da parte della SEF-NST viene meno.

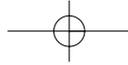
Metodi.

Abbiamo selezionato 3 pazienti con MP caratterizzata da marcata DM in *fase-off* preoperatoria, sui quali la SEF-NST ha progressivamente perso efficacia. L'analisi della marcia è stata eseguita utilizzando l'item 30 dell'UPDRS-III e un *walking-test* in cui si computava il numero di passi necessari e l'eventuale numero e durata di FdM nel coprire un tragitto standard di 10 metri. Abbiamo valutato l'effetto sulla marcia di differenti frequenze di stimolazione, in un range da 3 fino a 130Hz.

Risultati.

Nei 3 pazienti i DM della *fase-off* risultarono levodopa-sensibili nel lungo termine. Invece, l'efficacia della SEF-NST sui DM si mantenne per 3-4 anni in 2 pazienti, e

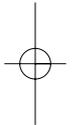


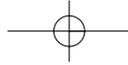


solo per 3 mesi nell'altro caso. In quest'ultimo paziente i DM della *fase-off* erano peggiorati dalla stimolazione attraverso un elettrodo malposizionato. Lo studio dell'effetto di differenti frequenze di stimolazione attraverso quest'elettrodo ha evidenziato che i DM scomparivano sotto una soglia critica di 90Hz, senza una compromissione dello stato motorio complessivo. Negli altri 2 casi, la SMF-NST (80Hz) ad elevato voltaggio (4.3-5.3V) ha permesso di ottenere un controllo efficace e duraturo sia dei DM sia dello stato motorio globale, a differenza di quanto osservato per stimolazione a 60Hz, in cui l'efficacia era solo temporanea.

Conclusioni.

La SMF ed elevato voltaggio del NST sembra essere una valida opzione terapeutica nei pazienti con MP che progressivamente sviluppano dei DM resistenti alla SEF. 80Hz sembrano più efficaci dei 60Hz per ottenere sia un controllo dei DM sia dello stato motorio complessivo.





VALUTAZIONE QUANTITATIVA DELLA MARCIA CON 3D-GAIT ANALYSIS IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON PRIMA E DOPO SOMMINISTRAZIONE DI LEVODOPA

M.V. De Angelis¹, M.F. De Pandis¹, F. Sorpresi¹, M. Galli², V. Cimolin², G. Santambrogio², G. Albertini¹, F. Stocchi¹

¹ IRCCS “San Raffaele Pisana” and “San Raffaele Cassino”, Tosinvest Sanità, Roma, Italy

² Dipartimento di Bioingegneria, Politecnico di Milano, Milano, Italy

Background:

Lo studio della biomeccanica e del controllo motorio della marcia in soggetti con Malattia di Parkinson (MP) e delle modifiche del cammino in correlazione alla terapia con levodopa, rappresenta un argomento di grande interesse clinico e permette di acquisire nuove informazioni sulla natura del deficit motorio nella MP e sull'effetto della terapia dopaminergica. La 3D Gait-Analysis (3D-GA) permette di effettuare una valutazione quantitativa del cammino, di monitorare il movimento del paziente e di misurare diversi aspetti della deambulazione.

Obiettivi: valutare quantitativamente con la 3D-GA nella MP le caratteristiche biomeccaniche della marcia e le sue variazioni correlate alla somministrazione della levodopa.

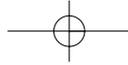
Materiali/pazienti e metodi:

20 pazienti affetti da MP (criteri diagnostici UK Brain Bank) sono stati sottoposti ad esame 3D-GA con sistema optoelettronico seguendo il protocollo Davis, in fase OFF (sospensione di 12 ore della terapia dopaminergica) e ON (dopo somministrazione di una dose sovramassimale di levodopa).

Risultati:

In OFF si evidenzia un alterato pattern deambulatorio: marcia lenta, passi corti, elevata durata della fase di appoggio e ridotte escursioni articolari (ROMs), capacità di spinta significativamente limitata. In ON si evidenziano significativi miglioramenti: riduzione della durata della fase di appoggio, aumento di velocità di cammino, allungamento di lunghezza del passo, incremento dell'escursione articolare degli arti inferiori, ma nessun cambiamento è evidente a livello del bacino. Riguardo la

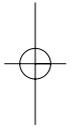
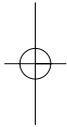




dinamica, un significativo miglioramento è evidente in termini di capacità di spinta, espressa dalla potenza generata alla caviglia al push-off.

Conclusioni:

La 3D-GA ci ha permesso di quantificare il grado di limitazione funzionale del cammino dei pazienti con MP e gli effetti della terapia con Levodopa. È interessante segnalare che dopo somministrazione di levodopa si verifica un significativo miglioramento dei parametri spazio-temporali e della cinematica di anca, ginocchio e caviglia ma nessuna modifica a livello di bacino.





ANALISI DEL GESTO GRAFICO CON VALUTAZIONE QUANTITATIVA 3D IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

M.F. De Pandis¹, M.V. De Angelis¹, F. Sorpresi¹, M. Galli², V. Cimolin², G. Santambrogio², G. Albertini¹, F. Stocchi¹

¹ IRCCS “San Raffaele Pisana” and “San Raffaele Cassino”, Tosinvest Sanità, Roma, Italy

² Dipartimento di Bioingegneria, Politecnico di Milano, Milano, Italy

Razionale:

La scrittura nella Malattia di Parkinson (MP) è caratterizzata da movimenti ipometrici che causano micrografia e da alterazioni degli aspetti cinematici dei movimenti, fra cui velocità, accelerazione, ampiezza della forza. Recentemente la scrittura dei pazienti con MP è stata valutata quantitativamente utilizzando tavolette grafiche che digitalizzano la scrittura per poi analizzarla automaticamente. Non esiste però un test quantitativo validato della scrittura nella MP. L'analisi 3D della scrittura può fornire uno strumento di valutazione quantitativa in grado di effettuare misure oggettive riproducibili, utili per scopi clinici e di ricerca.

Obiettivi:

valutare con analisi quantitativa 3D i parametri caratteristici della scrittura nella MP e le variazioni legate alla terapia con levodopa.

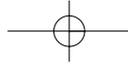
Materiali/pazienti e metodi:

30 soggetti normali e 10 con MP (criteri diagnostici UK Brain Bank) sono stati sottoposti a valutazione della scrittura con sistema optoelettronico (protocollo sperimentale definito dal gruppo Tosinvest, Roma-Cassino-NY, in collaborazione con Dipartimento Bioingegneria, Politecnico Milano). Le valutazioni sono state effettuate in fase OFF, dopo sospensione di almeno 12 ore della terapia, e ON, dopo somministrazione di una dose sovramassimale di levodopa.

Risultati:

I test di scrittura e disegno hanno permesso di evidenziare i parametri più significativi per distinguere soggetti sani, patologici in OFF e in ON, che sono: durata e velo-

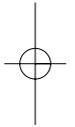




cità media (indici di bradicinesia), profili e range di velocità (che rivelano la presenza di tremore), indici di fluidità del tratto (che permettono di studiare rigidità del movimento e tremore).

Conclusioni:

I test di scrittura e disegno sono strumenti validi nell'analisi del gesto motorio in soggetti con MP e i parametri che ne derivano permettono di differenziare soggetti sani e patologici. Il sistema optoelettronico è un ottimo strumento di acquisizione di tutti i test ed un sistema vantaggioso perché presenta caratteristiche di non invasività, versatilità e consente di ricreare condizioni di scrittura il più naturali possibili.



ACCELEROMETRIA APPLICATA ALLA VALUTAZIONE CLINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON SOTTOPOSTI AD ATTIVITÀ MOTORIA ADATTATA

P. Fazio, G. Granieri², V. Simioni, E. Groppo, G. Brugnoli⁴, C. Nagliati⁴, E. Gastaldo, I. Casetta, R. Quatrone, E. Granieri

¹ Scuola di Specializzazione di Neurologia, Dip. di Discipline Medico Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento, Azienda Ospedale Università (Ferrara)

² Dottorato di Ricerca in Scienze Biomediche, Endocrinologiche, Università di Ferrara (Ferrara)

³ Sezione di Clinica Neurologica, Dip. Di Discipline Medico Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento, Azienda Ospedale Università (Ferrara)

⁴ Gruppo ProMot, Ferrara

Objective:

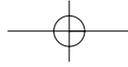
To demonstrate whether or not objective differences are detectable in average accelerations, obtained with a triaxial accelerometer in strategic locations of the body, in subjects with Parkinson Disease (PD) after an adapted motor activity based on emotional involvement through pleasant exercises or dance or musics.

Material and methods:

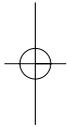
We evaluated 19 patients (12 men and 7 women) suffering from Parkinson's disease. The mean age is 71.4 ± 9.1 years (range 57-88), men 71.5 ± 11 years and women 71.3 ± 5.5 years. The adapted motor activity sessions were held twice a week, each of which lasted 60 minutes and a quality of life questionnaire (SF-36) was administered to PD patients. Body acceleration was measured by putting an accelerometer on the chest and then on the pelvic area while they walking at their comfortable velocity.

Results:

The examination of the acceleration, by putting the accelerometer on the chests showed a slight improvement from an average value of 0.72 ± 0.2 m/sec² to an average value of 0.75 ± 0.3 m/sec² at the end of the adapted motor activity ($p=0.0$). By putting the accelerometer on the pelvic area we found a mean acceleration of 1.3 ± 0.4 before and of 1.48 ± 0.5 after treatment. The SF-36 scores improved in all



dimensions although the differences were not statistically significant. Conclusion and discussion: The results suggest that an adapted motor activity could improve the pattern of body accelerometer and quality of life. The present study shows that a pleasant, playful motor activity associated with music gives a motor performance improvement in terms of acceleration. Measurement of acceleration could be considered another objective and dynamic parameter useful for clinical practice.



EFFICACIA DELLA RIABILITAZIONE DEL CAMMINO CON BWS ASSO- CIATO A TREADMILL IN SOGGETTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

*M. Bolla^{1a}, C. Tassorelli^{1a}, S. Buscone^{1a}, M. Bartolo², S. Cristina^{1a},
E. Sinforiani^{1a}, R. Zangaglia^{1b}, C. Pacchetti^{1b}, G. Sandrini^{1a}*

¹ Centro Interdipartimentale di Ricerca per la Malattia di Parkinson (CRIMP):

^aUnità di Neurologia Riabilitativa, ^bUnità Parkinson e Disordini del Movimento, IRCCS Istituto Neurologico “C. Mondino”, Pavia

² Divisione di Neuroriabilitazione-II, Istituto Neurologico Neuromed, IRCCS Pozilli (Isernia), Italia

Introduzione

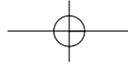
Diverse metodiche di esercizio sono state proposte per la riabilitazione del cammino nella malattia di Parkinson (PD). Tra queste rientrano anche i sistemi di scarico parziale del peso (Body Weight Support - BWS), combinati o meno alla deambulazione su treadmill (TT). Il BWS favorisce il mantenimento di una postura eretta, mediante la redistribuzione delle forze sul tronco, facilitando la coordinazione dei quattro arti; la sua associazione al treadmill potenzialmente favorisce il ripristino del ritmo del passo.

Obiettivi

Verificare l'efficacia a breve termine del trattamento riabilitativo eseguito con l'utilizzo di BWS in associazione a treadmill (BWSTT) in pazienti affetti da PD, utilizzando come indicatori di efficacia alcune scale di valutazione clinico-funzionale e l'analisi computerizzata del cammino.

Soggetti e Metodi

Al momento attuale sono stati arruolati complessivamente 13 soggetti, che sono stati sottoposti ad un trattamento riabilitativo di 5 sedute alla settimana per 4 settimane consecutive. Il trattamento consisteva in training del cammino eseguito per 20 minuti con scarico parziale del peso, inizialmente pari al 20%, con successiva riduzione al 10%. La velocità iniziale era di 0,5 km/h, con successivi incrementi sino al valore massimo tollerato dal paziente.

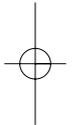


Risultati

Dai dati preliminari emerge che il trattamento con BWSTT migliora i parametri del passo, riducendo la durata della fase d'appoggio (da 961.39 ± 222.66 msec a 854.23 ± 194.72 msec, $p=0.02$), quella del ciclo del passo (da 1479.81 ± 282.89 msec a 1353.02 ± 232.84 msec, $p=0.04$), aumentando al contempo la velocità (da 34.07 ± 11.73 m/min a 37.99 ± 10.17 m/min, $p=0.06$).

Conclusioni

I dati finora ottenuti suggeriscono che il trattamento con BWSTT possa essere considerato quale strumento efficace nel miglioramento della deambulazione nei pazienti affetti da PD.



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NEL TRATTAMENTO RIABILITATIVO DELLA MALATTIA DI *PARKINSON* DI GRADO LIEVE-MODERATO

M. Manfredi, M. Froldi, F. Personeni, S. Luise, G. Grioni

La riabilitazione nella Malattia di Parkinson (MP) può essere intesa come la terza fase dell'intervento medico dove le conseguenze di patologie croniche non "guaribili" ne rappresentano il punto di partenza. Gli obiettivi riabilitativi mirano ad un programma terapeutico avente come finalità il superamento dello stato di disabilità attraverso il potenziamento delle capacità residue per ottenere la più ampia indipendenza ed un partecipazione sociale ed economica compatibile con il danno anatomico e le limitazioni ambientali.

Si potrebbe supporre che l'intervento riabilitativo precoce e continuativo, possa portare non solo ad un miglioramento della qualità di vita, ma anche ad un rallentamento della malattia.

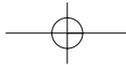
Scopo dello studio è valutare l'efficacia di un programma riabilitativo, occupazionale e neuromotorio, sul miglioramento della qualità di vita.

Sono stati selezionati 2 gruppi di pazienti con almeno 5 anni di storia di MP, stadio di malattia tra 1 e 2,5 di Hoehn e Yahr, MMSE > 24/30, non sottoposti a DBS.

Otto pazienti hanno effettuato per 5 settimane sia il trattamento occupazionale che neuromotorio (rilassamento e Nordic Walking) per 2 volte alla settimana; altri 8 pazienti hanno effettuato solo il trattamento neuromotorio. Alla fine delle 5 settimane i due gruppi si sono invertiti. Non c'è stata **nessuna modificazione della terapia farmacologia per tutta la durata dello studio.**

L'outcome primario è stato verificare il miglioramento della qualità di vita e dell'autonomia nelle ADL. Outcomes secondari sono stati le modificazioni delle scale per la depressione, anedonia, apatia, scores frontali così come eventuali cambiamenti della UPDRS III, Hoehn e Yahr, equilibrio, velocità del cammino attraverso analisi clinica e strumentale. I risultati sono in corso di analisi.

Si può anticipatamente concludere che il trattamento riabilitativo dei pazienti affetti da MP è utile se finalizzato ad un miglioramento psicofisico del paziente rendendo oggi necessario un approccio multidisciplinare e di gruppo.



UTILIZZO DI UN OUTCOME METABOLICO PER LA VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI UN TRATTAMENTO RIABILITATIVO INTENSIVO NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

*G. Frazzitta**, *R. Maestri*[°], *G. Bertotti**, *D. Uccellini*[^], *M. Turla*[§], *A. Sozzi**, *R. Aquilani**

* Department of Neurorhehabilitation, Scientific Institute of Montescano, S. Maugeri Foundation IRCCS, Montescano, Italy

[°] Department of Biomedical Engineering, Scientific Institute of Montescano, S. Maugeri Foundation IRCCS, Montescano, Italy

[^] Department of Neurology, Tradate Hospital, Varese, Italy

[§] Servizio di Neurologia – Ospedale di Valle Camonica - Esine

Obiettivo:

numerosi sono gli articoli in letteratura che dimostrano l'efficacia della riabilitazione intensiva nei pazienti con Malattia di Parkinson. Mancano però gli strumenti in grado di fornire dati oggettivi per la quantificazione dei miglioramenti ottenuti dai pazienti. Lo scopo del nostro studio è stato di validare un trattamento riabilitativo e utilizzare parametri metabolici per la valutazione oggettiva del miglioramento clinico.

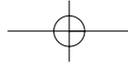
Materiali e metodi:

abbiamo arruolato 20 pazienti per un trattamento riabilitativo intensivo con l'utilizzo di cues della durata di 4 settimane. Abbiamo utilizzato per la valutazione clinica la Unified Parkinson's Disease Rating Scale Motor Section (UPDRS III), la scala di Berg e i metri percorsi durante il 6-minute walking test (6MWT). Inoltre durante il 6MWT abbiamo utilizzato un device per registrare il consumo energetico: in particolare abbiamo valutato l'active energy expenditure (AEE), la curva del consumo energetico e i valori totali del consumo.

Risultati:

al termine del trattamento riabilitativo i pazienti presentavano un miglioramento statisticamente significativo rispetto all'ingresso sia della UPDRS III che del punteggio della scala di Berg. Inoltre i pazienti miglioravano di circa 50 metri il percorso effettuato durante il 6MWT.

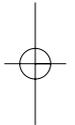
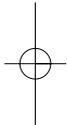


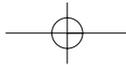


Dalla valutazione metabolica emergeva una riduzione del 35% del tempo necessario a raggiungere il 50% dell'incremento del consumo energetico basale, un miglioramento del 17% dell'energia consumata per metro percorso ed uno spostamento verso sinistra della curva del consumo energetico.

Conclusioni:

i dati clinici ottenuti confermano quelli presenti in letteratura e dimostrano l'efficacia del nostro protocollo riabilitativo. La variazione della curva del consumo energetico rappresenta una dimostrazione di un migliore reclutamento delle unità motoria e delle capacità del paziente di mantenere nel tempo tale funzionalità, indici indiretti dell'efficacia del trattamento riabilitativo.





LA RIABILITAZIONE INTENSIVA COME POSSIBILE PRIMO INTERVENTO TERAPEUTICO NEL TRATTAMENTO DELLE DISCINESIE DA LEVODOPA: DATI PRELIMINARI

*G. Frazzitta**, *G. Bertotti**, *A. Sozzi**, *C. Comi[§]*, *E. Lamperti[^]*, *N. Boveri**, *S. Moroni**, *P. Balbi**

* Department of Neurorehabilitation, Scientific Institute of Montescano, S. Maugeri Foundation IRCCS, Montescano, Italy

[^] Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta" IRCCS, Milan, Italy

[§] Clinica Neurologica, Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università Piemonte Orientale, Novara, Italia

Obiettivo:

L'insorgenza delle discinesie da picco dose nei pazienti in trattamento con Levodopa rappresentano un'importante limitazione nella cura dei pazienti con malattia di Parkinson.

Lo scopo del nostro studio è quello di valutare l'efficacia sulle discinesie di un trattamento riabilitativo intensivo.

Materiali e metodi:

3 donne affette da malattia di Parkinson con discinesie da levodopa sono state sottoposte a un trattamento riabilitativo intensivo con l'utilizzo di cues. Per la valutazione dei risultati sono state utilizzate all'ingresso, alla dimissione ed al follow-up le seguenti scale di valutazione: Unified Parkinsons disease rating scale III e IV, l'Abnormal Involuntary Movement scale (AIMS), Berg balance scale e PDDS.

Risultati:

I nostri pazienti hanno mostrato al termine del trattamento riabilitativo ed al follow up a 3 mesi una riduzione delle discinesie con un miglioramento globale delle prestazioni motorie e una riduzione del dosaggio farmacologico.

Conclusioni:

Dai nostri dati preliminari emerge l'efficacia del trattamento riabilitativo nel migliorare le discinesie dei pazienti in trattamento con Levodopa e pertanto tale trattamento si propone come una possibile risorsa nelle fasi iniziali del disturbo.





VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA E PSICOLOGICA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO RIABILITATIVO INTENSIVO

*A. Pierobon**, *A. Giardini**, *S. Callegari**, *G. Majani**, *V. Torlaschi**,
G. Frazzitta^o

Servizio di Psicologia*, Divisione di Neuroriabilitazione - RN1^o, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Montescano (PV)

Introduzione.

All'interno di un protocollo clinico riabilitativo avviato nel nostro Istituto per i pazienti affetti da malattia di Parkinson (stadio III Hoehn-Yahr), il Servizio di Psicologia ha messo a punto una valutazione clinica e testistica.

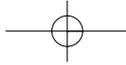
Obiettivi.

Tale indagine riguarda l'analisi longitudinale del profilo cognitivo/psicologico del paziente e lo studio della relazione tra i dati clinici e quelli neuropsicologici. Al momento attuale lo scopo è di descrivere i dati in basale del campione ad oggi valutato.

Metodi.

La valutazione clinica viene effettuata, attraverso un'intervista semistrutturata in due colloqui, in cui vengono indagate consapevolezza di malattia e dei deficit cognitivi presenti, accettazione di malattia/delle limitazioni ad essa connesse, stato emotivo/umore percepito, conoscenza dei sintomi, aderenza alle prescrizioni cliniche, attività di vita quotidiana/hobby, supporto socio-familiare percepito, aspettative relative al lavoro fisiokinesiterapico proposto e motivazione alla programmazione a domicilio di un programma di attività fisica adeguato. *La valutazione testistica* comprende un'ampia batteria di test per la valutazione delle funzioni cognitive, tra cui Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Trail Making Test A-B, Digit Span, Breve racconto (*Novelli e Papagno*), Batteria del Deterioramento Mentale (BDM), Fluenza semantica, Tempi di reazione (se il paziente guida). Il tono dell'umore e la qualità della vita vengono valutati attraverso la Geriatric Depression Scale (GDS) e il Parkinson's Disease Quality of life (PDQ-8).

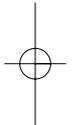


**Risultati.**

Dalle prime analisi descrittive le percentuali di pazienti ($n=24$, $MMSE \geq 23$, età 69.63 ± 7.65) con punteggi equivalenti deficitari (PE=0-1 o la mancata esecuzione del test per incapacità) alle funzioni esecutive-frontali sono: TMT-A (84%), FAB (49%), Copia di disegni a mano libera (42%), Fluenza fonologica (33%). Alla scala GDS, 58% dei pazienti riportano sintomi di tipo depressivo (29% lievi, 12% moderati, 17% gravi).

Conclusioni.

I dati preliminari dei pazienti ricoverati in trattamento riabilitativo relativi alle funzioni cognitive e ai livelli di depressione emersi sono in linea con quanto presente in letteratura.



LA PREVENZIONE DELLE CADUTE NELLA MALATTIA DI PARKINSON: APPROCCIO RIABILITATIVO

F. Viselli, A. Monge, P. Calisse, M. Paradiso

Osedale San Giovanni Battista, ACISMOM, Roma

Le cadute rappresentano un marcatore della progressione della malattia di Parkinson (PD). I pazienti presentano il doppio delle probabilità di cadere rispetto alla popolazione normale di pari età. L'obiettivo dello studio è quello di verificare se la frequenza delle cadute e la stabilità posturale dei pazienti affetti da PD possa essere migliorata da un opportuno programma riabilitativo.

Sono stati inclusi nello studio 15 pazienti affetti da PD idiopatico di ambo i sessi con età 67.55 ± 8.93 , di gravità compresa tra 3 e 4 della scala di H&Y (3.54 ± 0.52). I pazienti sono stati valutati in "ON" con terapia farmacologica stabilizzata da almeno un mese prima dell'inizio dello studio e hanno compilato un diario delle cadute durante il mese precedente l'inizio del programma riabilitativo che è stato successivamente confrontato con quello del mese successivo al trattamento. Sono state effettuate la scala di Tinetti per la valutazione dell'equilibrio e dell'andatura e la Rivermead Motility Index (RMI) per la quantificazione della mobilità. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione stabilometrica. Il programma riabilitativo consisteva in esercizi di deambulazione, postura e riduzione del freezing.

I diari mostrano una significativa riduzione del numero delle cadute. Un significativo miglioramento della stabilità, della deambulazione e della globale capacità motoria viene evidenziato dai punteggi ottenuti dalle scale di valutazione clinica. La stabilometria indica una consistente riduzione dell'area dell'ellisse di confidenza (area in cui sono contenute le consecutive posizioni del centro di pressione) valutata in percentuale di miglioramento.

	Valutazione basale	Valutazione dopo trattamento
RMI	2.86 \pm 3.48	9.71 \pm 1.50*
Tinetti	8.57 \pm 4.07	21.86 \pm 2.97***
Tinetti-equilibrio	3.57 \pm 3.78	12.71 \pm 2.36**
Tinetti-andatura	5.0 \pm 1.73	9.14 \pm 1.46**
Stabilometria occhi aperti (?%)		22.33 \pm 26.07
Stabilometria occhi chiusi (?%)		52.0 \pm 30.14
Cadute (<i>n</i> ^o)	3 \pm 1.87	0.77 \pm 0.66*

p*=0.001; *p*<0.005; ****p*=0.000009 vs valutazione basale

In conclusione lo studio ha dimostrato la validità del trattamento riabilitativo nel ridurre il rischio di cadute e nel migliorare la deambulazione.

PRESENTAZIONE E DISCUSSIONE DEI POSTER GRUPPO 6

MIGLIORAMENTO DELLE DISCINESIE DA PICCO L-DOPA INDOTTE IN PAZIENTI PARKINSONIANI TRATTATI CON BASSE DOSI DI TETRA- BENZAZINA

*L. Brusa, MD, PhD¹, A. Stefani, MD², S. Galati, MD², C. Iani MD¹,
N.B. Mercuri, MD^{2,3}*

¹ UOC Neurologia, Ospedale Sant'Eugenio, Rome, Italy

² Dipartimento di Neuroscienze, Università di Roma "Tor Vergata", Rome

³ Laboratorio di Neurologia Sperimentale, CERC-IRCCS Santa Lucia, Rome, Italy

Le discinesie L-dopa indotte (LID) riflettono, in parte una eccessiva stimolazione recettoriale da parte della dopamina (DA) dovuta ad un rilascio intermittente della stessa. D'altro canto, non e' ancora stato esaminato il ruolo della Dopamina collocata nelle vescicole sinaptiche nella patogenesi di questo fenomeno. Il nostro studio e' un trial in aperto proprio condotto per studiare il contributo della dopamina vescicolare nella patogenesi delle LID in pazienti Parkinsoniani (PD).

Abbiamo quindi studiato la capacita' di un farmaco depletore della dopamina vescicolare, la tetrabenazina (TBZ), di ridurre le LID in dieci pazienti affetti da malattia di Parkinson avanzata e da discinesia da picco. Una volta stabilizzata la terapia in corso ed ottenuto il miglior controllo clinico dei sintomi, i pazienti sono stati sottoposti ad una prima sessione di valutazione, al mattino, a digiuno, somministrando loro il 125% della usuale dose di L-dopa mattutina.

I pazienti sono stati quindi trattati con basse dosi di TBZ due volte al giorno (fino a 12,5mg x 2 per cinque settimane mantenendo invariata la terapia dopaminergica; a seguire sono stati sottoposti ad una seconda sessione clinica di valutazione, identica alla precedente. Le valutazioni cliniche sono state eseguite utilizzando la UPDRS (items 32-33-34) per lo score delle discinesie, e lo score globale della UPDRS parte terza per valutare le condizioni motorie. Tutti i nostri pazienti hanno ben tollerato la TBZ. Abbiamo osservato un chiaro miglioramento delle discinesie fino ad un 45% ($p < 0.05$). Tuttavia, in 2/10 dei nostri pazienti abbiamo osservato un lieve peggioramento dei sintomi parkinsoniani. In questi 2 pazienti il peggioramento della performance motoria e' stato eliminato incrementando la dose giornaliera di L-dopa del 30%. In conclusione in questo studio pilota, in aperto, l'impiego di basse dosi di TBZ risulta vantaggioso nel trattamento delle discinesie da picco in pazienti parkinsoniani.



PROLUNGAMENTO DELL'INTERVALLO QT NELLA TERAPIA CON DONEPEZIL

A. Monge, M. Paradiso, P. Calisse, F. Viselli

Ospedale San Giovanni Battista, ACISMOM, Roma

Introduzione.

È noto che il prolungamento iatrogeno dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma, causato da un blocco dei canali del potassio nelle cellule miocardiche, può determinare aritmie ventricolari potenzialmente fatali. Il Donepezil, un inibitore non competitivo dell'acetilcolinesterasi, risulta essere efficace nel trattamento sintomatico della Malattia di Alzheimer ma è responsabile di un aumento del tono colinergico che può causare bradiaritmie in pazienti con disturbi della conduzione cardiaca. La QT dispersione (QTD), ovvero la differenza di durata dell'intervallo QT tra le dodici derivazioni di un ECG, viene considerata una misura della disomogeneità della ripolarizzazione ventricolare ed è un significativo indicatore di rischio di aritmie maligne.

Obiettivi.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di esaminare la durata del QT e la QTD in pazienti affetti da Malattia di Alzheimer in terapia con Donepezil, confrontati con un gruppo di controllo.

Metodi.

Tutti i pazienti erano in terapia da almeno sei mesi con Donepezil alla dose di 5 mg/die (12 pazienti) e 10 mg/die (5 pazienti) per la presenza di compromissione delle abilità cognitive (MMSE 16.1 ± 5.5). I pazienti e i controlli sono stati selezionati in base all'assenza di elementi anamnestici e di segni clinici di malattie dismetaboliche e di cardiopatie (ipertensiva, ischemica o valvolare) nonché di alterazioni all'ECG. In tutti i soggetti esaminati veniva eseguito un ECG per l'analisi del QT e della QTD sia in valore assoluto che corretti per la frequenza cardiaca (QTc) e (QTDc) mediante la formula di Bazett.

Risultati.

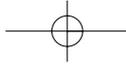
In tutti i pazienti si osservava un aumento significativo della ripolarizzazione ventricolare.



	Pazienti (N=17)	Controlli (N=7)	P
Età(anni)	77.7±9.4	78.4±6.0	ns
QT(ms)	434.3±28.8	395.1±37.9	0.007
QTc(ms)	455.9±28.5	445.0±28.1	ns
QTD(ms)	51.6±16.1	35.43±6.5	0.02
QTDC(ms)	54.3±17.6	40.0±7.3	0.05

Conclusioni.

Nel trattamento con Donepezil è necessaria una particolare attenzione nel verificare periodicamente l'intervallo QT, in particolare in pazienti con QT basale ai limiti massimi della norma.



LO SWITCH DA APOMORFINA SOTTOCUTANEA A LEVODOPA INTRADUODENALE OFFRE UN BENEFICIO AGGIUNTIVO SULLE FLUTTUAZIONI MOTORIE E SULLE DISCINESIE NELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE AVANZATA

S. Tamburin, M. Cappellari, S. Gasparini, E. Fincati

University of Verona, Department of Neurological and Visual Sciences, G.B. Rossi Hospital, Piazzale Scuro 10, 37134 Verona, Italy

Background.

Fluttuazioni motorie e discinesie sono comuni nella Malattia di Parkinson in fase avanzata (MPa). L'infusione sottocutanea di apomorfina (APO) e l'infusione duodenale di levodopa (DUO) rappresentano due strategie per le fluttuazioni motorie e nella MPa. Mancano studi di confronto diretto tra APO e DUO ed il possibile vantaggio dello switch da APO a DUO non è stato indagato.

Obiettivo.

Indagare se lo switch da APO a DUO offre un beneficio aggiuntivo nei pazienti con MPa.

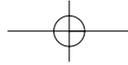
Metodi.

Abbiamo reclutato 16 pazienti consecutivi affetti da MPa (criteri di inclusione: H&Y \geq 2.5, MMSE \geq 24, OFF severi e prolungati, distonia di fase OFF, severe discinesie di fase ON), in trattamento con APO ma che avevano sperimentato effetti collaterali psichiatrici, autonomi, cardiaci o cutanei. Le misure di outcome erano tempo di OFF, discinesie, distonia di fase OFF, Goetz Score (GS).

Risultati.

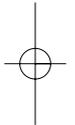
Il trattamento con DUO ha dimostrato un vantaggio significativo nel tempo di OFF e nel GS.





Conclusioni.

La terapia con APO rappresenta un valido trattamento nella MPa ma gli effetti collaterali sono un comune motivo di sospensione di APO. Il confronto tra DUO ed APO indica un miglioramento del tempo di OFF e della GS per il trattamento con DUO. Alcuni pazienti, le cui fluttuazioni motorie e discinesie non sono controllate in modo adeguato da APO, possono avere un beneficio significativo dallo switch a DUO.



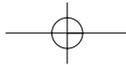
POLITERAPIA NELLE SINDROMI EXTRAPIRAMIDALI: PROPOSTE PER UNA MIGLIORE GESTIONE GLOBALE DEL PAZIENTE

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

Centro dei Disordini del Movimento, Istituto di Clinica Neurologica, Università degli Studi di Sassari, Viale San Pietro 10

Diversi algoritmi diagnostici e terapeutici consentono oggi una buona gestione delle sindromi parkinsoniane. Spesso, però, il trattamento del paziente parkinsoniano viene reso difficile per delle comorbidità che possono essere ascritti alla complessa patologia neurologica, però anche alla coesistenza di altre malattie. Tra i pazienti parkinsoniani si riscontrano frequentemente sintomi non motori, quali ansia, depressione, disturbi del sonno, e complicazioni psichiatriche. La presenza di comorbidità internistiche, comprese quelle cardiocircolatorie, gastrointestinali, broncopolmonari e genitourinarie, aumentano il disagio e la sofferenza dei pazienti, e contribuiscono a peggiorare la qualità di vita. Inoltre, i trattamenti delle varie patologie possono interagire ed interferire con quelli per il parkinsonismo e rendono la gestione farmacologica spesso difficile e complessa. Patologie osteo-muscolo-scheletriche possono aggravare l'equilibrio statico-dinamico, malattie gastrointestinali possono alterare l'assorbimento dei farmaci; altre malattie rappresentano fattori di rischio dei parkinsonismi secondari, quali le cardiopatie, il diabete mellite, le dislipidemie e le tireopatie.

In un nostro studio retrospettivo su 1181 pazienti affluenti al nostro Centro dei Disordini del Movimento negli ultimi sette anni si è osservato che su 354 pazienti parkinsoniani solo 47 (13%) non assumono terapie per altre patologie, mentre 307 (87%) assumono farmaci per comorbidità internistiche. In particolare, vengono assunti farmaci per patologia cardiologica (ipertensiva, ischemica, aritmica, valvolare) da 221 pazienti (62,4), per patologia neuro-psichiatrica (ansia, depressione, insonnia, psicosi) da 247 pazienti (69,7%) e per sindromi dimetaboliche (diabete mellito, tireopatie, dislipidemie) da 130 pazienti (36,7%). Questi dati confermano che il paziente parkinsoniano necessita di essere gestito globalmente. Una delle priorità nella gestione del paziente deve essere, oltre ai controlli ematochimici ed internistici, quella di associare alla terapia dopaminergica un trattamento riabilitativo mirato al miglioramento delle condizioni psicofisiche e possibilmente ad un contenimento del fabbisogno farmacologico. La riabilitazione neuromotoria tradizionale e quella non convenzionale, quali musicoterapia, il ballo, il teatro e l'arte possono sia contribuire al benessere psicofisico che favorire processi di neuroplasticità, come emerge da recenti dati riportati in Letteratura. Sostanze antiossidanti, quali quercetina, acido α -lipoico e glutazione, possono essere associate ed aiutano a sostenere il catabolismo tossico-farmacologico, mentre molecole con potenziali attività neurotrofiche, come citicolina, acido folico e vitamina B12, possono risultare utili nell'integrazione di coenzimi impegnati nell'attività cellulare neuronale.



INFUSIONE DUODENALE DI LEVODOPA NELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE AVANZATA: ANALISI DEGLI EVENTI AVVERSI IN 20 PAZIENTI

M. Zibetti, S. Angrisano, A. Cinquepalmi, V. Ricchi, C. Azzaro, L. Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino, via Cherasco 15, 10126 Torino

Introduzione:

L'infusione duodenale continua di levodopa (Duodopa) è una metodica che consente di controllare le complicanze motorie e migliorare le attività della vita quotidiana nei pazienti con malattia di Parkinson (MP) in fase avanzata, tuttavia i problemi tecnici legati alla gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) ed all'apparato di infusione (PEG Kimberly-Klark) sono di frequente riscontro.

Obiettivi:

Analizzare gli eventi avversi occorsi nei pazienti con MP in fase avanzata trattati con Duodopa.

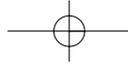
Metodi:

Sono stati valutati 20 pazienti consecutivi sottoposti a PEG per l'infusione di Duodopa nel periodo compreso tra maggio 2005 e maggio 2009. Gli eventi avversi sono stati classificati come (1) correlati all'infusione di levodopa; (2) correlati alla procedura di PEG; (3) problemi tecnici dell'apparato di infusione e (4) non correlati alla duodopa.

Risultati:

L'età media dei pazienti alla procedura era di $69,1 \pm 6,0$ anni, con una durata media di malattia di $12,2 \pm 4,3$ anni. La durata media dell'infusione è stata di $20,7 \pm 15,3$ mesi (range 3 – 48). 2 pazienti su 20 (10%) hanno sospeso Duodopa per problemi tecnici legati all'apparato di infusione dopo 3 e 24 mesi rispettivamente. Gli eventi avversi riscontrati sono stati:

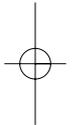




- (1) correlati all'infusione di levodopa: 1 episodio di psicosi acuta che ha portato al ricovero ospedaliero.
- (2) correlati alla procedura di PEG: 1 flemmone, 1 peritonite, 1 incarceramento dell'estensione digiunale nella parete intestinale (rimozione chirurgica e confezionamento di digiunostomia), 1 trombosi venosa profonda della gamba.
- (3) problemi tecnici legati all'apparato di infusione: 13 dislocazioni della protesi per rottura del palloncino di fissaggio gastrico; 2 ostruzioni dell'estensione digiunale; 1 distacco dell'estensione digiunale.
- (4) non correlati all'infusione: 1 decesso per polmonite ab ingestis in paziente allettata con grave disfagia; 1 ematoma subdurale acuto post-traumatico con emiparesi.

Conclusioni:

L'infusione intestinale di levodopa in questa popolazione di pazienti con MP in fase avanzata è gravata da una elevata incidenza di problemi tecnici legati all'apparato di infusione, con la frequente necessità di riposizionamento della protesi.



ESPERIENZA CLINICA DI TRE ANNI CON IL TOLCAPONE

M. Rizzo, M. Gattuso, A. Riolo

A.O.Villa Sofia-Cto, Palermo

Il Tolcapone è un efficace inibitore delle catechol-O-methyltransferasi (COMT) in aggiunta alla levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa nei pazienti con malattia di Parkinson stabile o con fluttuazioni motorie. Per il rischio di lesioni epatiche acute, potenzialmente fatali, non può essere considerato un trattamento di prima scelta e può essere suggerito soltanto nei pazienti che non abbiano risposto o che non tollerino altri inibitori delle COMT. E' controindicato nei pazienti che presentino: segni di epatopatia o innalzamento degli enzimi epatici e deve essere sospeso se non si manifestano considerevoli miglioramenti clinici entro 3 settimane dall'inizio del trattamento.

Diversi studi hanno valutato la tollerabilità del Tolcapone, Lees e coll. (2006), Switch Study (2007), Olanow e coll. (2007), Margherita Canesi e coll. (2008).

In questo lavoro riportiamo la nostra esperienza clinica di 152 pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato trattati con Tolcapone, perché persistevano le fluttuazioni motorie nonostante il trattamento con Entacapone, secondo le direttive dell'EMEA, inseriti in tempi diversi in un periodo di tre anni. Sono stati esclusi i pazienti con compromissione epatica anche all'anamnesi remota nonostante gli attuali livelli normali delle transaminasi. I pazienti sono stati trattati con dosaggi variabili da 1 a 3 compresse di tolcapone al di.

Abbiamo trovato una significativa riduzione dei periodi off., miglioramento dell'andatura e dell'attenzione. Nessuno dei pazienti ha mostrato innalzamento dei valori delle transaminasi. Nel periodo di osservazione sei pazienti sono deceduti per cause diverse senza presentare alcuna compromissione epatica, tre pazienti hanno dovuto sospendere il farmaco dopo la prima settimana di trattamento per la comparsa di diarrea continua.

I nostri dati mostrano che il farmaco in associazione con levodopa migliora i sintomi della malattia e non eleva i livelli delle transaminasi.

PISA SYNDROME REVERSIBILE IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON SOTTO TRATTAMENTO DOPAMINERGICO

E. Costantino, M.G. Marrosu, P. Solla, G.L. Floris, C. Serra, A. Tuveri, P. Tacconi, A. Cannas

Clinica Neurologica Policlinico Di Monserrato Cagliari

Lo studio delle distonie osservate lungo il decorso clinico della malattia di Parkinson (PD) è un capitolo complicato, tuttora aperto. La grande variabilità con cui queste posture distoniche possono occorrere riguardo alla loro presentazione semeiologica, al decorso temporale e alla evoluzione clinica rende alquanto incerta la loro nosologia ed assai complicata la loro spiegazione fisiopatologica. Alcuni casi, recentemente pubblicati di Pisa syndrome (PS) correlabile con la terapia dopaminergica in pazienti parkinsoniani hanno riportato una variabile modalità d'esordio e di decorso clinico di questa distonia. La Pisa syndrome (PS) or Pleurothotonus è una distonia troncale, con flessione laterale del tronco e lieve rotazione assiale, descritta la prima volta da Ekbom (1972) in tre vecchie donne con demenza trattate con neurolettici tipici. Successivamente è stata descritta in pazienti che assumevano antiemetici, neurolettici tipici, antidepressivi triciclici, SSRI, inibitori centrali delle colinesterasi, litio carbonato ed altri farmaci. Inoltre, la PS è stata riportata in soggetti sofferenti di malattia di Alzheimer, atrofia multisistemica, demenza a corpi di Lewy e, come PS idiopatica, non correlata all'assunzione di farmaci o a encefalopatie degenerative primarie dell'encefalo. Nel 2005, il nostro gruppo ha descritto per la prima volta la PS in un paziente parkinsoniano indotta da un farmaco dopaminergico, la pergolide, un dopaminoagonista D1-D2 ergot derivato. In questo studio presentiamo otto casi di PS in PD pazienti, sette delle quali insorte dopo incremento, e uno dopo diminuzione, della terapia dopaminergica. Ogni singolo paziente è stato studiato per età, sesso, età all'esordio della PD, durata di malattia, tipo e dosaggio dei farmaci dopaminergici assunti all'insorgenza della PS, disabilità motoria (H/Y ed UPDRS), stato cognitivo (Global Deterioration Scale ed il MMSE), e neuroimaging (MRI or TAC). Tre pazienti sono stati sottoposti a I-FP-cit SPECT e tre sono stati videoripresi.

Con assoluta certezza, se si esclude la terapia antiparkinson, nessun paziente aveva assunto in passato, o assumeva all'insorgenza della PS, farmaci con nota o potenziale capacità di indurre questa o altre distonie. Nella nostra osservazione quasi tutti i farmaci dopaminergici sono risultati in grado di indurre la PS. In tutti i casi nei quali la PS era insorta dopo introduzione o incremento di un farmaco dopaminergico, la scelta terapeutica vincente è stata la riduzione o la sospensione di questo farmaco, o la sua sostituzione con un altro farmaco dopaminergico meno aggressivo e con modesto dosaggio. Vice versa, è risultata risolutiva la reintrodu-

zione o l'incremento del farmaco quando la PS era insorta dopo riduzione, o sospensione, di un farmaco dopaminergico. Infatti, nei primi sette pazienti la sospensione o la riduzione di dosaggio del farmaco dopaminergico di innesco della PS, e viceversa nell'ottavo l'incremento della terapia dopaminergica, hanno portato alla netta reversione della distonia. Noi pensiamo che acquisire il concetto di reversibilità della PS nelle prime fasi della sua insorgenza nella MP sia di grande rilevanza clinica, in quanto può essere utile a prevenire, attraverso una rapida rimozione o reintroduzione del farmaco priming, prima il suo passaggio in una forma subcronica, molto difficilmente reversibile, e successivamente in una forma cronica irreversibile.

Cannas et al, (2005) Clin Neuropharm 28 (5): 252.

STUDIO DI CORRELAZIONE TRA ESPRESSIONE, AFFINITÀ E DENSITÀ DEI RECETTORI DELL'ADENOSINA E PARAMETRICI CLINICI IN SOGGETTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

*K. Varani**, *P. Fazio*[#], *F. Vincenzi**, *A. Tosi**, *S. Gessi**, *I. Casetta*[#],
G. Granieri[†], *E. Leung*[‡], *S. MacLennan*[‡], *E. Granieri*[#], *P.A. Borea*^{*}

* Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Section, University of Ferrara, Ferrara, Italy

Scuola di Specializzazione di Neurologia, Dip. di Discipline Medico Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento, Azienda Ospedale Università (Ferrara)

† Dottorato di Ricerca in Scienze Biomediche, Endocrinologiche, Università di Ferrara (Ferrara)

Sezione di Clinica Neurologica, Dip. Di Discipline Medico Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento Azienda Ospedale Università (Ferrara)

† Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Ferrara, Ferrara, Italy

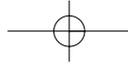
‡ King Pharmaceuticals Inc, R & D, Cary, North Carolina, USA

Obiettivi:

Lo scopo primario di questo studio è stato quello di valutare in soggetti di controllo e in pazienti affetti da malattia di Parkinson, con differente espressione/compromissione clinica, l'espressione, l'affinità e la densità dei recettori A_1 , A_{2A} , A_{2B} e A_3 dell'adenosina e in un secondo momento, solo nei pazienti, correlare tali risultati con alcuni dati clinici.

Metodi:

I recettori dell'adenosina sono stati studiati attraverso tecniche di RNA messaggero per l'espressione e saggi di western blotting per la quantificazione della presenza della proteina recettoriale. Inoltre, attraverso il binding recettoriale è stato possibile ottenere informazioni sull'affinità (capacità di legame recettoriale) e sulla densità (numero dei siti recettoriali presenti nelle cellule in studio). Questi saggi sono stati condotti in membrane di linfociti e neutrofilo ottenuti da aliquote di sangue periferico dei soggetti esaminati. Tali dati, nei pazienti parkinsoniani, sono stati successivamente correlati ai dati clinici: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), durata di malattia, età, e al grading dell'esame DaTSCAN.

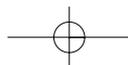
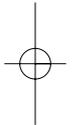


Risultati:

Sono stati evidenziati un aumento statisticamente significativo dei recettori A_{2A} dell'adenosina nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre, una correlazione statisticamente significativa è stata ottenuta tra la densità dei recettori A_{2A} dell'adenosina e l'UPDRS dei pazienti.

Conclusioni:

Questi risultati suggeriscono un ruolo di primaria importanza dei recettori A_{2A} dell'adenosina nella modulazione farmacologica della malattia di Parkinson.





EFFETTI NEUROPROTETTIVI DEL 17 BETA-ESTRADIOLO SULLA TOSSICITA' INDOTTA DA PESTICIDI IN CELLULE DOPAMINERGICHE

L. Brighina¹, B. Begni², C. Riva², S. Andreoni², E. Saracchi¹⁻², C. Ferrarese¹⁻²

¹Clinica Neurologica, Ospedale S. Gerardo, Monza

² Dipartimento di Neuroscienze e Tecnologie Biomediche, Università Milano-Bicocca, Monza

Background.

Dati epidemiologici dimostrano che l'incidenza della malattia di Parkinson (PD) è maggiore negli uomini che nelle donne, almeno nel corso della vita fertile. Ciò sembra correlato agli effetti neuroprotettivi degli estrogeni attraverso meccanismi ancora poco chiari.

L'esposizione cronica a basse dosi di pesticidi (in particolare al paraquat) è stata associata ad un aumentato rischio di PD da diversi studi epidemiologici, mentre l'associazione con il rotenone è incerta. Entrambe queste sostanze sono usate come tossine selettivamente dopaminergiche per produrre modelli sperimentali della malattia.

Obiettivi.

Abbiamo studiato i possibili effetti protettivi degli estrogeni su linee di cellule dopaminergiche trattate con PQ e ROT.

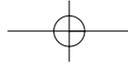
Metodi.

Cellule di neuroblastoma umano SH-SY5Y sono state usate come modello in vitro di PD. La funzionalità mitocondriale, i livelli intracellulari di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), l'attività e l'espressione proteasomica sono state valutate dopo esposizione al paraquat (PQ) e rotenone (ROT), previo pretrattamento con 17 beta-estradiolo (17betaE) a diverse concentrazioni.

Risultati.

L'esposizione a PQ e ROT riduce la funzionalità mitocondriale e l'attività proteasomica in modo concentrazione- e tempo-dipendente. Il 17betaE aumenta l'attività proteasomica in modo concentrazione e tempo-dipendente a livello basale ed è in

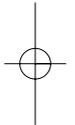




grado di ripristinarla dopo esposizione delle cellule ai pesticidi. Poiché l'effetto di recupero è stato osservato principalmente a concentrazioni micromolari di 17betaE, ipotizziamo che il meccanismo neuroprotettivo implicato non sia mediato dai recettori degli estrogeni. Dato che concentrazioni sub-letali di PQ non aumentano significativamente i livelli di ROS intracellulari, l'effetto neuroprotettivo dell'estradiolo sul proteasoma non è legato ad un'azione antiossidante. Inoltre l'estradiolo non aumenta l'espressione del proteasoma.

Conclusioni.

I nostri dati confermano un effetto protettivo degli estrogeni nei confronti del danno mitocondriale e dell'attività proteasomica indotto in cellule dopaminergiche dall'esposizione a PQ e ROT. Questo effetto è probabilmente recettore-indipendente, ma non sembrano essere implicati meccanismi antiossidanti o una regolazione dell'espressione del proteasoma.



BIOMARCATORI PERIFERICI DI NEURODEGENERAZIONE: ALTERAZIONI SPECIFICHE DI CHINASI REGOLATORIE NEI LINFOCITI DI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON O DI ALZHEIMER

F. Blandini^{1a}, M.T. Armentero^{1a}, E. Sinforiani^{1b}, C. Ghezzi^{1a}, E. Bazzini^{1a}, G. Levandis^{1a}, G. Ambrosi^{1a}, R. Zangaglia^{1c}, C. Pacchetti^{1c}, C. Cereda², E. Cova², E. Basso², G. Nappi^{1,3}

¹ Centro Ricerca Interdipartimentale M. di Parkinson (Laboratorio di Neurochimica Funzionale^a, Lab. di Neuropsicologia^b, Unità Parkinson e Disordini del Movimento^c), ²Laboratorio di Neurobiologia Sperimentale, IRCCS C. Mondino, Pavia; ³Cattedra di Neurologia, Università di Roma “La Sapienza”

I linfociti sono stati spesso utilizzati nella ricerca di possibili marcatori biochimici in pazienti affetti da malattie neurodegenerative, quali Parkinson (MP) e Alzheimer (MA). In studi precedenti abbiamo dimostrato che alterazioni specifiche della cascata apoptotica e del sistema ubiquitina-proteasoma solo rilevabili nei linfociti di pazienti parkinsoniani, ma non in quelli con MA. In questo studio abbiamo valutato meccanismi situati ancora più a monte nella catena di eventi che conduce alla morte cellulare, nei linfociti di 25 pazienti con MP, 20 pazienti con MA e 20 soggetti sani, analizzando l'espressione e i livelli di fosforilazione di alcune chinasi che rivestono un ruolo chiave nei meccanismi di “signalling” intra-cellulare: glicogeno sintasi 3 (GSK-3) e la chinasi che, a sua volta, ne regola l'attività, Akt-1. Abbiamo inoltre valutato espressione e stato di fosforilazione della proteina Tau (substrato specifico sia di GSK-3 che di Akt-1).

Nei pazienti parkinsoniani, abbiamo osservato un aumento di espressione e fosforilazione di GSK-3 e dei livelli di Akt-1 fosforilata, mentre non erano presenti modificazioni a carico di tau; inoltre, i livelli di GSK-3 erano chiaramente correlati al dosaggio della L-Dopa; non abbiamo osservato correlazioni con le variabili cliniche. Alterazioni ancora più evidenti sono state rilevate nei pazienti con MA, in cui un aumento marcato di tau (sia totale che fosforilata) si associava ad un aumento dei livelli e dello stato di fosforilazione sia di GSK-3 che di Akt-1; abbiamo inoltre osservato un'evidente correlazione positiva dei livelli sia di tau fosforilata che di Akt-1 con la severità e durata di malattia.

I nostri risultati dimostrano la presenza di alterazioni periferiche selettive di alcune chinasi “chiave”, coinvolte nei processi di morte cellulare, in pazienti con MP o MA, che sembrano essere più specifiche nei pazienti con MA. Tali osservazioni indirizzano verso l'identificazione di marcatori periferici per le malattie neurodegenerative in grado di evidenziare alterazioni dei meccanismi di *signalling* intra-cellulare specifiche per le diverse patologie.

RUOLO DEI POLIMORFISMI DEL GENE SSADH NELLA SUSCETTIBILITA' AL TREMORE ESSENZIALE: RISULTATI DI UNO STUDIO CASO-CONTROLLO

1 C. Vitale, 2 P. Ciotti, 3 P. Malaspina, 3 A. Novelletto, 3 P. Blasi, 2 R. Gulli, 2 E. Bellone, 4 C. Scaglione, 5 R. Marchese, 1 A. Cozzolino, 5 G. Abbruzzese, 4 P. Martinelli, 1 P. Barone, 2 P. Mandich

1 Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università "Federico II", Napoli.

2 Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia - Sezione di Genetica Medica, Università di Genova

3 Dipartimento di Biologia, Università Tor Vergata, Roma

4 Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna, Bologna

5 Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Sezione di Neurologia, Università di Genova

Premessa

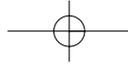
Il gene codificante per l'enzima succinico-semialdeide- deidrogenasi (SSADH, ALDH5A1) catalizza le fasi finali del catabolismo del GABA attraverso l'ossidazione del succinato semialdeide in succinato. La deficienza completa del gene SSADH, trasmessa con modalità autosomica recessiva, comporta un'elevazione dei livelli plasmatici e liquorali di GABA e acido idrossi-gamma-butyrico (GHB). Il sale sodico del GHB è stato utilizzato per il trattamento di disturbi del movimento alcol-responsivi quali il tremore essenziale (TE) e la distonia mioclonica. Il gene SSADH è localizzato in 6p22 a sole 4 Mb dal locus TE 6p23. Analisi funzionali in vitro del promotore e delle regioni codificanti del gene SSADH hanno evidenziato l'esistenza di varianti funzionali associate ad una riduzione dell'attività enzimatica. Per tali ragioni riteniamo che SSADH possa essere un gene candidato per il TE

Obiettivi

Nel presente studio ci proponiamo di valutare un'eventuale associazione tra le varianti funzionali del gene SSADH e il TE in una coorte di pazienti italiani.

Pazienti e Metodi

Per valutare il ruolo del gene SSADH nella suscettibilità TE è stato disegnato uno studio di associazione caso-controllo. Sono stati inclusi nello studio 260 individui

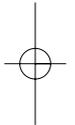


non correlati, con diagnosi di TE in accordo con i criteri clinici stabiliti dal Tremor Investigation Group e 738 individui di controllo appaiati per età, sesso e provenienza geografica. Il campione caso-controllo è stato genotipizzato per tre polimorfismi a singolo nucleotide nel gene SSADH, localizzati nel promotore (SNP38349) e nell'esone 3 (SNP538, SNP545).

Risultati e Conclusioni

Il test di associazione effettuato sulle frequenze alleliche e genotipiche non ha dimostrato alcuna differenza significativa nelle due distribuzioni ($p > 0.05$).

I genotipi e le frequenze alleliche osservate sono risultate in equilibrio di Hardy-Weimberg. Non sono emerse associazioni significative tra il TE e le varianti funzionali del gene SSADH.



INDIVIDUAZIONE DI PROFILI DI ESPRESSIONE DI GENI CODIFICANTI PER PROTEINE MITOCONDRIALI IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON (MP): STUDIO MEDIANTE CDNA MICROARRAY SU FIBROBLASTI CUTANEI

A. Mauro^{1,2}, M. Riba³, A. Strada¹, L. Pradotto¹, G. Albani¹, G. Casari³

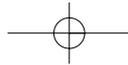
¹ IRCCS - Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo (VB), ² Dip. Neuroscienze, Univ. Torino, ³ Fond. Centro San Raffaele del Monte Tabor, Milano

La patogenesi della MP rimane indefinita, anche se molte evidenze suggeriscono il coinvolgimento di stress ossidativo e di alterazioni del funzionamento mitocondriale. È quindi verosimile che l'identificazione di alterazioni della regolazione dell'espressione di geni codificanti proteine mitocondriali possa migliorare la conoscenza dei meccanismi molecolari della neurodegenerazione della MP, nonché favorire l'identificazione di biomarcatori associati a differenti fenotipi.

Il principale obiettivo di questo studio è l'analisi del profilo di espressione, in fibroblasti ottenuti da biopsie di cute provenienti da pazienti di MP e da controlli sani, di un set ristretto di 2548 sequenze espresse corrispondenti a proteine umane potenzialmente mitocondriali. Basandosi su un algoritmo bioinformatico capace di predire proteine a possibile localizzazione mitocondriale, abbiamo sviluppato un microarray a cDNA (MitoChip) che è stato usato per la valutazione dei profili di espressione genica, confrontando colture cellulari di fibroblasti cutanei di pazienti parkinsoniani con analoghe colture cellulari provenienti da soggetti di controllo. Differenti esperimenti sono stati condotti modificando le condizioni di coltura, ad esempio provocando stress ossidativo.

Usando delle procedure di normalizzazione e di analisi dei dati molto stringenti, è stato possibile identificare un numero limitato di geni differenzialmente espressi nei pazienti parkinsoniani e per i geni più interessanti è stata eseguita una procedura di validazione attraverso tecniche di RT-PCR e western blotting. In questo modo sono stati identificati 62 geni upregolati in pazienti con MP e 9 geni downregolati. Le sequenze upregolate comprendevano, tra gli altri, geni codificanti fattori di crescita, proteine proapoptotiche, componenti del proteasoma. Tra le sequenze downregolate, particolarmente interessanti apparivano una subunità delle citocromo ossidasi, una proteina heat shock e un membro di una specifica famiglia di enzimi antiossidanti.

L'analisi dei profili di espressione di geni mitocondriali si dimostra particolarmente utile per fornire nuove informazioni sui meccanismi patogenetici della MP e per l'identificazione di potenziali marcatori periferici di malattia.



CONTRIBUTI VIDEO

IPERCINESIE PSICOGENE IN SINDROME POST-POLIO

*V. Ricchi^a, C. Azzaro^b, A. Cinquepalmi^b, S. Angrisano^b, M. Zibetti^b,
L. Lopiano^b*

^a Clinica Neurologica, Università degli Studi di Sassari, Viale San Pietro 10, 07100 Sassari

^b Dipartimento di Neuroscienze, Università degli studi di Torino, Via Cherasco 15, 10126 Torino

Paziente di 49 anni, inviato dal PS per spasmi muscolari diffusi e tremori con irrigidimento agli arti di sinistra e cadute a terra.

Obiettivamente si rilevava paresi agli arti di sinistra con ipotonia e atrofia prossimale della coscia, atteggiamento in flessione dell'arto superiore destro, ROT non evo-cabili, steppage sinistro, ipoestesia tattile-dolorifica a carico della faccia antero laterale della gamba destra.

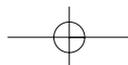
In anamnesi pregressa infezione da polio- virus all'età di 13 mesi con esiti, epatite all'età di 20 anni, ed intervento di discectomia L4-L5 a destra nel 2004; diabete mel-lito tipo II, ipertensione arteriosa, dislipidemia, sindrome post polio.

Dal 1998 ripetuti ricoveri presso diversi reparti di neurologia per episodi di breve sospensione della coscienza accompagnati da contrazioni involontarie ai 4 arti, seguiti da spossatezza e crampi dolorosi.

La RM encefalo mostrava focali alterazioni di segnale periventricolari e dei centri semiovali di tipo vasculopatico.

Lo studio EMG documentava "gravi segni di sofferenza neurogena cronica nei muscoli esaminati, segni di sofferenza neurogena acuta nei muscoli deltoide e I interosseo dorsale destro". L'EEG standard risultava nei limiti della norma.

Durante la degenza il paziente presentava ripetuti episodi caratterizzati da movimen-ti a carico degli arti inferiori che, in posizione semiflessa, venivano ritmicamente intra ed extra-ruotati per diversi minuti. Seguiva un'irrigidimento, con iperestensio-ne del tronco e distensione verso l'alto dell'arto superiore destro, con successiva fase in cui il paziente riferiva di non riuscire a compiere alcun movimento. Un degli episodi si risolveva prontamente dopo somministrazione parenterale di placebo.



EMICOREA ASSOCIATA AD IPERGLICEMIA NON CHETOTICA: VIDEO CASE REPORT

*L. Barbato*¹, *F. Fiacco*¹, *M.C. Rizzetti*², *A. Brambilla*¹, *M.G. Pecoraro*³,
*A. Padovani*²

1 U.O. di Neurologia Ospedale Bolognini, Seriate (BG)

2 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Sezione di Neurologia, Università degli studi di Brescia

3 U.S. di Neuroradiologia Ospedale Bolognini, Seriate (BG)

Nel maggio 2008 una donna di 78 anni ipertesa e diabetica è stata ricoverata per la improvvisa comparsa di movimenti involontari di tipo coreico insorti circa dieci giorni prima. Assumeva ramipril 10 mg/die per l'ipertensione e glicazide 80 mg x 3 plus metformina 1000 mg x 3 al giorno per il diabete. Non riferiti episodi recenti di febbre, cefalea o infezioni; non assunzione di neurolettici né familiarità per disturbi del movimento. All'ammissione in reparto l'emicorea era continua e presente all'arto inferiore, superiore ed emivolto di sinistra. L'esame neurologico era per il resto normale a parte una riduzione della sensibilità propriocettiva ed areflessia agli arti inferiori. Gli esami ematochimici rilevavano: glicemia 190 mg/dl; osmolarità sierica: 324 mOsm/l; emoglobina glicosilata: 13.8%. L'urea era 89 mg/dl e la creatinina 1.25 mg/dl. Una TC encefalo eseguita a 12 giorni dalla comparsa dei sintomi ha rilevato una elevata densità a livello dei gangli della base a destra. Una RM encefalo eseguita dopo 18 giorni dall'esordio dei sintomi mostrava una lesione a livello del putamen destro con elevato segnale nelle sequenze T1 pesate. L'iperlicemia è stata corretta con l'aggiunta di insulina ma, contrariamente alla maggior parte dei casi descritti, al buon controllo di valori glicemici non è seguito un miglioramento dei movimenti involontari; solo l'aggiunta della terapia neurolettica ha prodotto una progressiva riduzione dei movimeti coreici.

L'associazione tra emicorea, lesione putaminale ad elevato segnale nelle sequenze RM T1 pesate ed iperglicemia non chetotica è considerata una singola entità clinica che colpisce quasi esclusivamente femmine anziane ed è maggiormente descritta nei paesi asiatici.

Vengono presentati il video della paziente e la RM encefalo all'esordio dei sintomi ed a distanza di un anno.

IL PRIMO CASO DI EMICRANIA EMIPLEGICA ASSOCIATO A TREMORE E MIOCHIMIE PALPEBRALI

F. Fiacco§, L. Barbato§, A. Brambilla§, A. Padovani^

§ U.O. Neurologia Azienda Ospedaliera Bolognini, Seriate (BG)

^ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Sezione di Neurologia, Università degli studi di Brescia

Mostreremo l'unico caso finora osservato e filmato di emicrania emiplegica sporadica associato a tremore e a ptosi con miochimie palpebrali unilaterali.

Si tratta di una ragazza di 28 anni affetta da emicrania senza e con aura, già ricoverata nel nostro reparto tre anni prima per un episodio di emicrania emiplegica associata a perdita di coscienza e deficit visivo monoculare destro persistito per alcuni mesi. Nel 2008 è stata nuovamente ricoverata per un episodio sovrapponibile al precedente per i sintomi di esordio (dolore emicranico, sincope, deficit visivo in OD ed emiplegia destra) seguito dalla comparsa, nel quinto giorno di degenza, di un tremore rapido all'arto superiore destro e successivamente da ptosi palpebrale e miochimie palpebrali all'occhio destro. Il tremore è cessato di colpo dopo sei giorni lasciando come unico reliquato un movimento involontario latero-laterale al III dito della mano.

Il caso è corredato dai filmati del tremore, delle miochimie e della ptosi palpebrale, dalle fotografie dei PEV, alterati in OD, e delle anomalie EEG, nonché dalle immagini della PET cerebrale ottenute durante e dopo la cessazione dei movimenti involontari all'arto superiore destro.

E' molto raro osservare movimenti involontari in corso di emicrania: sono stati descritti casi di ipercinesie, ma non tremore, in corso di emicrania e in canalopatie diverse dall'emicrania emiplegica oltre che in alcune malattie mitocondriali associate ad attacchi emicranici. Il nostro caso è difficile da classificare e non è stato ancora possibile sottoporre la paziente ad indagini genetiche sia per l'Emicrania emiplegica familiare che per alterazioni riguardanti il DNA mitocondriale; rimane l'eccezionalità del sintomo tremore e la difficile interpretazione dell'ipometabolismo cerebellare bilaterale osservato alla PET.