

RICORDO DEL PROF. BRUNO BERGAMASCO

di *Leonardo Lopiano e Stefano Ruggieri*

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

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

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

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

Professore Ordinario di Neurologia nel 1980;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Michela Ferrucci, Francesco Fornai

Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ruolo della clearance proteica nei processi neurodegenerativi

Autofagia e sistema ubiquitina-proteasoma rappresentano i due principali sistemi

degradativi preposti alla rimozione di varie componenti cellulari alterate.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alpha-sinucleina e neurodegenerazione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusioni

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

In particolare:

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

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

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

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

ALTERAZIONI DELLA PLASTICITA' SINAPTICA STRIALE IN MODELLI DI PARKINSONISMO GENETICO

Antonio Pisani, Giorgio Bernardi

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

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

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

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

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

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

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

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

Metodi

Preparazione del tessuto nigrale e corticostriatale

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

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

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

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

Una fetta viene trasferita alla camera di registrazione, dove è immersa in un flusso continuo di soluzione di Krebs (2-3 ml/min) gassato con una miscela 95% O²- 5% CO² e mantenuto ad una temperatura costante di 32-33°C.

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

La composizione della soluzione di Krebs è (in mM): 126 NaCl, 2.5 KCl, 1.2 MgCl₂, 1.2 Na²HPO₄, 2.4 CaCl₂, 11 glucosio, 25 NaHCO₃.

Registrazioni convenzionali

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

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

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

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

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

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

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

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

Registrazioni in patch-clamp

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

Le fette coronali (in microm) vengono incubate in tampone HEPES-HBSS, gassato con 100% O₂ emstriatali (300 mantenuto a 33° C.

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

Le pipette utilizzate per le registrazioni in patch-clamp hanno una resistenza compresa tra 3 ed 8 M Ω , quando riempite con la soluzione interna composta da (in mM): 180 - aminoethylbN-methyl-D-glucamina, 40 HEPES, 10 ethylene glycol bis(ether)-N,N'-tetraacetic acid, 4 MgCl₂, 2-4 ATP, 0-0.2 GTP; il pH viene corretto a 7.3 con KOH; l'osmolarità è 275-285 mOsmol/l.

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

Le registrazioni vengono effettuate con un Axopatch 1D.

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

Analisi statistica

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

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

Risultati

Plasticità sinaptica corticostriatale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

alterazioni rispetto ai controlli.

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

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

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

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

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

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

In entrambe i casi abbiamo potuto ripristinare la LTD corticostriatale.

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

Deprivazione energetica in neuroni ottenuti da topi DJ-1 knockout

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusioni

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

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

LA VIA DI WNT E LE DEMENZE

Valeria Bruno

I. N. M. Neuromed, Pozzilli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

versante extracellulare di FZD.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fabrizio Stocchi

Dipartimento di Neurologia, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mario Zappia

Università di Catania

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le caratteristiche farmacocinetiche dei vari dopaminoagonisti sono abbastanza simili,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2) richieste funzionali del paziente.

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

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

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

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

APATIA NELLA MALATTIA DI PARKINSON ED I DISORDINI CORRELATI

Thomas N. Chase

Washington, DC, U.S.A.

Introduzione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prevalenza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conseguenze funzionali e decorso clinico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aspetti neuropsicologici concomitanti

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

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

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

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

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

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

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

Localizzazione cerebrali e circuiti

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tattamento

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

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

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

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

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

62. Gauthier S, Juby A, Rehel B, Schechter R.
EXACT: rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behaviour symptoms in Alzheimer's disease.
Int J Clin Pract. 2007 Jun;61(6):886-95.
63. Swanberg MM.
Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series.
Alzheimer Dis Assoc Disord. 2007 Apr-Jun;21(2):164-6.
64. Marangell LB, Johnson CR, Kertz B, Zboyan HA, Martinez JM.
Olanzapine in the treatment of apathy in previously depressed participants maintained with selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, flexible-dose study.
J Clin Psychiatry. 2002 May;63(5):391-5.
65. Corcoran C, Wong ML, O'Keane V.
Bupropion in the management of apathy.
J Psychopharmacol. 2004 Mar;18(1):133-5.
66. Padala PR, Burke WJ, Bhatia SC, Petty F.
Treatment of apathy with methylphenidate.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007 Winter;19(1):81-3
67. Daiello LA.
Atypical antipsychotics for the treatment of dementia-related behaviors: an update.
Med Health R I. 2007 Jun;90(6):191-4.
68. Gouliarov AH, Senning A.
Piracetam and other structurally related nootropics.
Brain Res Brain Res Rev. 1994 May;19(2):180-222.
69. Crespi F.
Nefiracetam. Daiichi Seiyaku.
Curr Opin Investig Drugs. 2002 May;3(5):788-93.
70. Luthman J, Lindqvist E, Kojima H, Shiotani T, Tanaka M, Tachizawa H, Olson L.
Effects of nefiracetam (DM-9384), a pyrrolidone derivative, on brain monoamine systems.
Arch Int Pharmacodyn Ther. 1994 Sep-Oct;328(2):125-44.
71. Sakurai T, Kato T, Mori K, Takano E, Watabe S, Nabeshima T.
Nefiracetam elevates extracellular acetylcholine level in the frontal cortex of rats with cerebral cholinergic dysfunctions: an in vivo microdialysis study.
Neurosci Lett. 1998 Apr 24;246(2):69-72.
72. Yoshii M, Watabe S, Murashima YL, Nukada T, Shiotani T.
Cellular mechanism of action of cognitive enhancers: effects of nefiracetam on neuronal Ca²⁺ channels.
Alzheimer Dis Assoc Disord. 2000;14 Suppl 1:S95-102;
73. Takeo S, Niimura M, Miyake-Takagi K, Nagakura A, Fukatsu T, Ando T, Takagi N, Tanonaka K, Hara J.
A possible mechanism for improvement by a cognition-enhancer nefiracetam of spatial memory function and cAMP-mediated signal transduction system in sustained cerebral ischaemia in rats.
Br J Pharmacol. 2003 Feb;138(4):642-54.

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

LA TERAPIA CHIRURGICA DEI DISORDINI DEL MOVIMENTO: VANTAGGI

Leonardo Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

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

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

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

Malattia di Parkinson

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tremore

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

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

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

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

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

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

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

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

Distonie

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

LA TERAPIA CHIRURGICA DEI DISORDINI DEL MOVIMENTO: SVANTAGGI

Roberto Eleopra

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sintomi assiali:

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

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

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

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

Linguaggio:

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

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

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

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

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

Problemi cognitivi:

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

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

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

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

Problemi comportamentali:

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

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

Possibili anche allucinazioni visive o uditive.

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

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

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

Al riguardo non vi sono ancora dati epidemiologici certi.

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

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

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

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

Aumento di peso:

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

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

Non vi sono però prove certe al riguardo.

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

Problemi sociali e stile di vita:

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

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

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

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

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

NUOVI FARMACI IN FASE AVANZATA DI SPERIMENTAZIONE

Ubaldo Bonuccelli

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

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

Neuroprotezione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In modelli sperimentali la rasagilina esercita effetti antiossidanti e antiapoptotici.

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

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

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

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

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

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

Il Coenzima Q10 è un componente della catena respiratoria mitocondriale.

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

Ha inoltre proprietà antiossidanti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

malattia di Parkinson.

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

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

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

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

Farmaci Sintomatici

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

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

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

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

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

Si sono da poco conclusi o sono ancora in corso studi sperimentali con parampanel (antagonista dei recettori AMPA del glutamato), istradefillina (antagonista dei recettori A_{2A} dell'adenosina), fipamezolo (antagonista dei recettori adrenergici α_2).

L'istradefillina è il primo farmaco appartenente ad una nuova classe di farmaci antiparkinsoniani, gli antagonisti dei recettori A₂ dell'adenosina.

È un farmaco che agisce sui recettori dell'adenosina co-localizzati sulle cellule striatali insieme ai recettori D₂ della dopamina; fino a qualche anno fa erano poco conosciuti.

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

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

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

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

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

Conclusioni

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

COMPLICANZE CARDIOLOGICHE DURANTE TRATTAMENTO CON DOPAMINO AGONISTI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Angelo Antonini

Centro Parkinson, ICP Milano

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

COMPLICANZE PNEUMOLOGICHE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Emilia Martignoni

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

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

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

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

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

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

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

Disfunzioni respiratorie nella MP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Valutazione delle disfunzioni respiratorie nella MP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

situazione specifica del paziente.

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

Terapia dei disturbi respiratori nella MP

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

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

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

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

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

Conclusioni

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

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

NUOVI ASPETTI DI FISIOPATOLOGIA DEL DLB E PDD

PierFranco Spano, Arianna Bellucci

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nei corpi di Lewy l' α -sinucleina è aggregata in forma fibrillare.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

SINDROME DI RICHARDSON, ACINESIA PURA E PSP: CARATTERIZZAZIONE CLINICA

Giovanni Fabbrini, Maria Bloise, Donatella Ottaviani

Dipartimento di Scienze Neurologiche, "Sapienza" Università di Roma

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il significato fisiopatologico di tale associazione rimane ancora sconosciuto.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

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

IPERTERMIA MALIGNA

Marco Onofri, Astrid Thomas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La mortalità attuale è del 10%.

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

LA SINDROME SEROTONINERGICA

Giuseppe Meco, Alfonso Rubino

Dipartimento Scienze Neurologiche, "Sapienza" Università di Roma

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

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

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

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

Diagnosi

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 1 ● Criteri per la diagnosi della Sindrome Serotoninergica

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

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

Tabella 2 ● Caratteristiche cliniche.

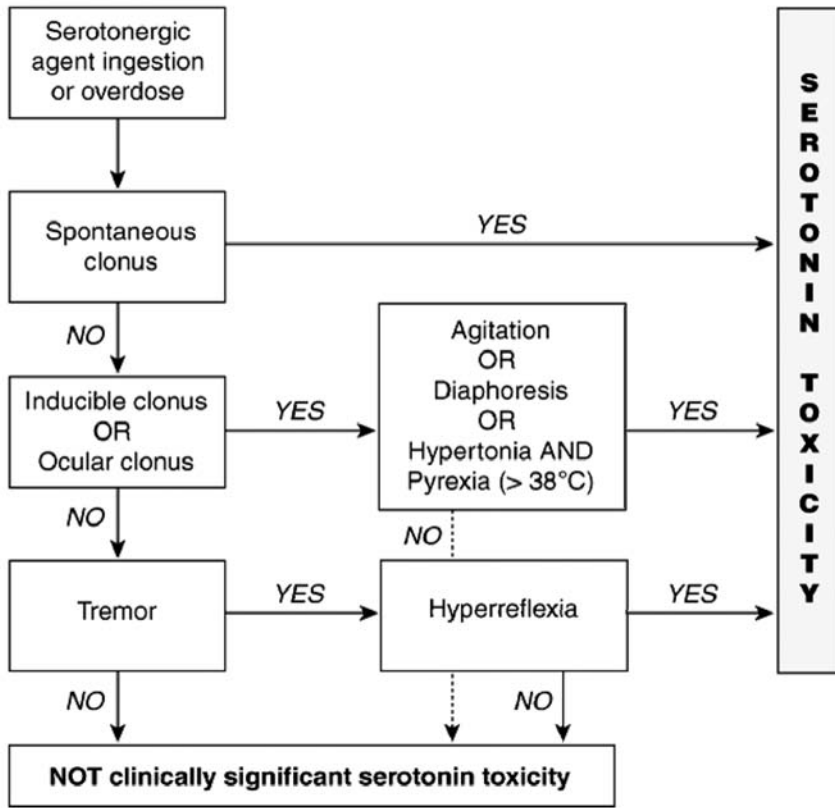
<i>Effetti Neuromuscolari</i>	<i>Effetti autonomici</i>	<i>Alterazioni stato mentale</i>
<ul style="list-style-type: none"> ● Ipereflessia ● Clono ● Mioclono ● Brividi ● Tremore ● Ipertonia/rigidità 	<ul style="list-style-type: none"> ● Ipertermia: moderata < 38.5°C; severa ≥ 38.5°C ● Tachicardia ● Sudorazione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

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

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

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

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



Manifestazioni cliniche

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

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

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

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

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

Farmaci implicati

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

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

Nello specifico sembrerebbe che l'ipertermia che si osserva in questa forma di tossicità sia dovuta all'agonismo per il recettore D₁, differenziandola dall'ipertermia che si manifesta nei casi di interazione tra un I-MAO ed un SRI (interazione farmacologica con il maggior rischio di precipitare in una SS), che è invece da ricondurre all'attivazione del recettore 5-HT_{2A}; ed è pertanto evidente come l'attivazione di differenti classi neurotrasmettitoriali possa dare origine a effetti clinici comuni (11).

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

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

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

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

Trattamento

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

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

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

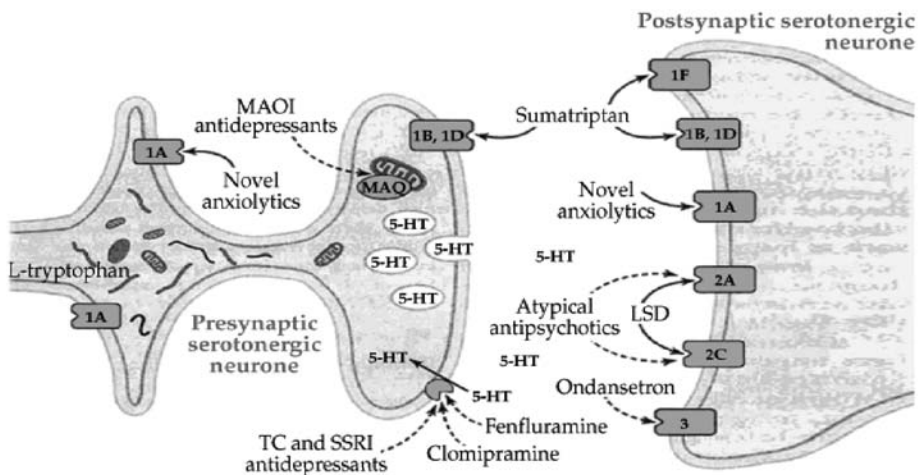
Il protocollo proposto dalla HATS costituito sui dati e le raccomandazioni rivisitate da Gillman (13,24), prevede l'utilizzo di Ciproptadine, un antagonista dell'istamina e della serotonina, al dosaggio iniziale di 12mg, seguito eventualmente da 4-8mg ogni 6 ore. Poiché il farmaco è disponibile esclusivamente per somministrazione orale, in caso di persistenza della sintomatologia, potrebbe essere necessario la somministrazione di 50-100mg di Clorpromazina i.m. o i.v.; in questo caso si dovrebbe optare per la contemporanea somministrazione di fluidi onde evitare la possibile crisi ipotensiva dovuta all'antagonismo per i recettori α_2 .

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

Figura 1 ● Pathways della serotonina e farmaci relati

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

Modificato da www.mayoclinic.com/health/serotonin-syndrome



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

BIBLIOGRAFIA

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

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

DELIRIUM

Letterio Morgante¹, Mario Baratti²

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diversi sono i fattori di rischio associati con il delirium.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

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

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

Paola Piccini

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

Introduzione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La diagnostica per immagini nelle anomalie della sostanza nigra

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

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

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

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

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

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

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

Ciò suggerisce che l'iperecogenicità del mesencefalo non può essere utilizzata per il monitoraggio della malattia e potrebbe essere una segno di suscettibilità al parkinsonismo, piuttosto che un indice di stato della malattia.

Data questa ipotesi, la prevalenza di un'aumentata ecogenicità del mesencefalo è stata esaminata in individui anziani non affetti da alcuna patologia (4,5), in parenti di pazienti con PD sporadica (6) e in individui omozigoti clinicamente affetti e eterozigoti affetti e non portatori del gene parkin (7).

Un aumento del segnale è stato riscontrato nel 8,6% degli individui sani; metà di questi hanno mostrato una modesta ma significativa riduzione livelli striatali dell'uptake della ¹⁸F-dopa (5).

La presenza dell'iperecogenicità è stata inoltre associata a lievi segni di parkinsonismo. Rimane comunque da vedere quanti dei pazienti risultati positivi alla TCS manifesteranno un PD clinicamente evidente.

Un aumento dell'ecogenicità mesencefalica è stato riscontrato anche in 26 su 58 individui asintomatici, parenti di pazienti con malattia di Parkinson sporadica (6) e anche in questo caso vi è stata una correlazione con una sfumata sintomatologia di tipo extrapiramidale.

Un sottogruppo di questi individui ha mostrato una modesta riduzione dell'uptake della ¹⁸F-dopa all'altezza del putamen.

Dall'esame condotto su 7 pazienti sintomatici e 7 asintomatici portatori della mutazione parkin (PMCr), si è individuata un'ecogenicità aumentata del mesencefalo negli omozigoti e negli eterozigoti con doppia mutazione allelica rispetto agli eterozigoti con un solo allele mutato (7).

Nei sintomatici PMCr, l'iperecogenicità nigrale è risultata inversamente proporzionale all'età di insorgenza della malattia, ma non si è riscontrata nessuna relazione con il

grado di malattia.

E' stata inoltre riportata dalla combinazione dei gruppi di sintomatici ed asintomatici una concordanza tra le alterazioni riscontrabili alla TCS nei PMCr e la riduzione striatale dell'uptake della ^{18}F -dopa.

Ciò suggerisce che l'ipercoegenicità può rappresentare un marker precoce della presenza di un parkinsonismo subclinico, sebbene siano necessari studi di controllo per validare la TCS.

La TCS è stata inoltre usata per provare a discriminare forme atipiche di parkinsonismo da quelle tipiche (8).

16 pazienti con MSA, 9 con PSP e 25 pazienti PD di pari età sono stati studiati in maniera prospettica: 24 dei 25 (96%) con PD hanno presentato un aumentato segnale della sostanza nigra, mentre solo 2 dei 23 casi di parkinsonismo atipico (9%) hanno mostrato tale anomalia (40).

Al contrario l'ipercoegenicità del nucleo lentiforme è stata trovata in 17 dei 22 pazienti (77%) con parkinsonismo atipico, ma in solo 5 di 22 (23%) con PD ($p < 0.001$).

I casi di PSP hanno mediamente presentato inoltre un ampliamento del terzo ventricolo se comparati con i casi di PD e MSA.

Un gruppo di altri autori (9), ha studiato una più ampia coorte di pazienti con PD, PSP e MSA arrivando alla conclusione che l'aumento dell'ecogenicità della sostanza nigra rappresentava un fattore predittivo per PD, mentre una riduzione di segnale agli ultrasuoni di questa struttura, in particolare se associata a una iperecogenicità del nucleo lentiforme, diveniva fortemente suggestiva di una sindrome parkinsoniana atipica.

Queste scoperte indicano che la TCS può avere un ruolo nel discriminare l'MSA dal PD.

Da notare che sono stati presi in esame esclusivamente casi clinici con diagnosi probabile e non è chiaro come questa tecnica possa comportarsi nelle fasi più precoci della patologia.

Un dato sconcertante è che l'assenza di iperecogenicità mesencefalica in pazienti affetti da MSA è stata ben caratterizzata, come la degenerazione nigrostriatale, negli studi post-mortem.

La RM ad elevato campo magnetico ha individuato anomalie della *substantia nigra* pars compacta in casi di PD clinicamente probabile, utilizzando speciali segnali di soppressione nella sostanza bianca e grigia nelle sequenze inversion recovery.

In una prima serie (10) è stato riportato che il 100 % di 6 casi con diagnosi certa ha mostrato l'alterazione del segnale nigrale.

Nella serie successiva (11) si è, comunque, individuata un'anomalia del segnale solo in 7 su dieci pazienti con PD.

Tutti e dieci i casi di PD presentavano una riduzione putaminale dell'uptake della ^{18}F -dopa.

La vera sensibilità e specificità della Risonanza Magnetica nel PD rimane da stabilire sebbene Hutchinson e colleghi hanno recentemente riportato un miglioramento della sensibilità e della capacità di discriminare la PSP dal PD, basandosi sulle alterazioni di segnale della *substantia nigra* (12).

Diffusion weighted RM per la discriminazione dei parkinsonismi tipici dagli atipici

Nel PD lo striato appare normale nelle sequenze RM T2-pesate, ma nella degenerazione nigrostriatale e nella variante parkinsoniana dell'Atrofia Multifisistemica (MSA-P), la porzione laterale del putamen può mostrare una riduzione di segnale dovuto alla deposizione di ferro-paramagnetico, presentandosi talvolta con un orlo di aumentato segnale dovuto alla gliosi (13).

Se è presente in associazione la degenerazione pontocerebellare, la porzione laterale, così come le fibre continue longitudinali, mostra un aumento del segnale nelle sequenze T2, manifestandosi come un "hot cross bun".

L'atrofia cerebellare e pontina possono essere individuate dall'aumento del segnale

dei peduncoli cerebellari.

Questi cambiamenti sono generalmente ben individuabili in pazienti con una diagnosi certa dove l'atrofia del putamen e del tronco cerebrale possono essere dimostrate anche con una RM volumetrica.

Di recente sono state impiegate DWI e DTI RM per discriminare le sindromi parkinsoniane tipiche dalle forme atipiche.

La DWI riflette il movimento delle molecole d'acqua lungo i tratti di fibre mielinizzate nel cervello normale, l'anisotropia di diffusione.

Questa anisotropia può essere quantificata come un apparente coefficiente di diffusione (ADC) con l'applicazione di gradienti ai campi magnetici.

Le patologie degenerative eliminano le restrizioni dei movimenti delle molecole d'acqua così da ridurre l'anisotropia e aumentare l'ADC.

In una serie di studi recenti è stato riportato che tutti i casi di MSA-P clinicamente probabile possono essere discriminati da tutte le forme tipiche di PD, in quanto mostrano un significativo aumento dei valori di ADC nel putamen (14).

Quanto sensibile possa essere questo approccio per classificare le forme di parkinsonismo negli stadi più precoci è ancora da determinare.

I pazienti con SND mostrano una riduzione media del binding D2 striatale, sebbene sulla base di un solo studio risulti essere un dato poco consistente (15).

Il binding all'altezza del putamen per i D2 risulta normale o aumentato nel PD, ma ciò si sovrappone con la SND, dove è normale, cosicché il legame D2 striatale non può rappresentare una sensibile discriminante tra SND e PD.

¹²³I-BZM SPECT è un marker per il binding-receptor striatale D2. Seppi e colleghi(16) hanno strutturato uno studio per comparare la sensibilità e la specificità dell'¹²³I-BZM SPECT e la DWI per differenziare pazienti con MSA da quelli con PD.

Gli autori hanno osservato che mentre I-BZM SPECT ha una specificità e sensibilità rispettivamente dell'80 e 71%, la DWI presentava valori di specificità e sensibilità del 93% e 100%.

Questi dati suggeriscono che la DWI potrebbe rappresentare un sensibile e valido metodo per discriminare le forme di parkinsonismo tipico dalle forme atipiche, essendo una modalità potenzialmente accessibile.

Neuroimmagine della trasmissione di flusso

Una delle più interessanti nuove applicazioni della PET e della SPECT è rappresentata dalla possibilità di ottenere un'immagine del flusso sinaptico di neurotrasmettitori nel cervello di pazienti in vivo, attraverso il cambiamento della capacità dei recettori di legare i radioligandi.

Quando la dopamina (DA) si lega ad un recettore D2, esso compete con il recettore per la ¹¹C-raclopride: questo fenomeno permette di quantificare i livelli sinaptici di DA da cambiamenti nel tracciato per i recettori D2.

È stato stimato che il 10 % di riduzione di affinità per i recettore D2 da parte della ¹¹C-raclopride riflette un aumento dei livelli di DA di circa 5 volte (17).

In realtà la situazione è ben più complessa poiché il legame con DA potrebbe portare ad una temporanea internalizzazione dei recettori D2 (18,19).

Comunque, tale internalizzazione dovuta al rilascio di DA non invalida il modello secondo il quale la ¹¹C-raclopride è in grado di legare solo i recettori D2 sulla superficie cellulare; la sua bassa lipofilità previene la diffusione attraverso la membrana plasmatica nel citoplasma(20).

L'aumento della concentrazione sinaptica di DA può essere realizzata in vivo con l'utilizzo di trattamenti farmacologici che inibiscono e/o invertono la funzione del transporter per la dopamina, quali il metilfenidato (21), la cocaina (22) e le anfetamine (23,17,24) o da attività motorie o comportamentali che inducono il rilascio di dopamina.

Quando la dopamina endogena si lega ai recettori D2 essa compete con l'antagonismo reversibile del ¹¹C-raclopride.

In uno studio recente Piccini e colleghi (25) hanno valutato, utilizzando ¹¹C-raclopride PET, il rilascio endogeno di DA indotto dalle metanfetamine nello striato e nelle strutture

corticali di 6 individui sani e in 6 pazienti con PD in stadio avanzato.

A 0,3 mg/kg le metanfetamine hanno indotto una significativa riduzione di capacità di legame della ^{11}C -raclopride nel caudato (17%) e nel putamen (25%) negli individui normali. Significativamente minore è invece risultata la riduzione che si è osservata nei pazienti parkinsoniani (caudato 8%, putamen 7%).

Si è inoltre individuata una correlazione tra la riduzione in percentuale di legame nel putamen della ^{11}C -raclopride dopo metanfenamine, sia con l'uptake del ^{18}F -dopa nel putamen che con il punteggio dell'UPDRS.

Utilizzando uno statistical parametric mapping (SPM), oltre che il rilascio di dopamina a livello dello striato, si è potuto individuare un rilascio di dopamina nelle regioni dorsali e ventrolaterali prefrontali e orbitofrontali in entrambi i gruppi.

Il rilascio di DA a livello striatale è risultato ridotto del 60% nei pazienti parkinsoniani, ma risultava nei limiti della norma nelle aree prefrontali, indicando che la capacità di rilasciare normali livelli di dopamina nelle aree prefrontali, in seguito al trattamento farmacologico, rimane preservata anche negli stadi più avanzati di malattia.

Queste scoperte indicano che la riduzione del rilascio di dopamina a livello striatale, più che a livello frontale è probabilmente alla base dei rilevanti problemi nelle funzioni esecutive associate alla PD (fluenza, pianificazione, prendere decisioni, memoria di lavoro).

Sempre utilizzando la ^{11}C -raclopride PET, de la Fuente-Fernandez (26) e colleghi hanno osservato che nei pazienti affetti da PD con fluttuazioni motorie, i livelli di dopamina si elevano più velocemente e in maggior quantità dopo un carico orale di Levodopa, se comparati con i pazienti che presentano una risposta stabile al farmaco.

Ciò conferma che i pazienti con fluttuazioni motorie non sono in grado di tamponare i livelli di dopamina esogeni dovuti al trattamento con Levodopa e presentano un maggiore turn over dei suoi neurotrasmettitori.

Lo stesso gruppo ha recentemente studiato pazienti che presentavano discinesie di picco-dose (27), individuando in questi un più marcato aumento dei livelli sinaptici di dopamina un'ora dopo la somministrazione di una dose standard di levodopa, se comparati a pazienti "stabili".

Gli autori suggeriscono che questo marcato aumento può indurre cambiamenti nel numero di recettori occupati, così da essere la causa dell'insorgenza delle discinesie di picco-dose.

Con l'applicazione di una stimolazione ripetitiva magnetica transcranica (TMSr) sulla corteccia prefrontale dorsolaterale di sinistra in individui normali, Staffella e colleghi (28) hanno indotto un rilascio endogeno di DA nel nucleo caudato ipsilaterale; tale rilascio si è evidenziato con una riduzione del binding per la ^{11}C -raclopride.

In un più recente studio (29), gli stessi autori hanno utilizzato la ^{11}C -raclopride PET per misurare le variazioni di DA extracellulare in seguito all'applicazione di TMSr sulla corteccia primaria di sinistra.

Negli individui normali la stimolazione ha portato ad una riduzione del binding del ligando nel putamen di sinistra, se comparato con l'utilizzo dello TMSr sulla corteccia occipitale di sinistra.

La riduzione del binding per la ^{11}C -raclopride registratasi nelle aree di proiezione note dei siti di stimolazione corticale, suggerisce che il rilascio di dopamina è mediato da un effetto diretto dei neuroni corticostriatali sulle terminazioni striatali dopaminergiche, aprendo nuove ed interessanti prospettive per lo studio della patofisiologia di disordini associati a disfunzioni dopaminergiche subcorticali quali PD, schizofrenia e depressione. Oltre alle induzioni farmacologiche e alla stimolazione transcranica, il rilascio endogeno, in vivo, di dopamina in individui sani è stato individuato durante l'esecuzione di attività motorie.

Lo studio iniziale implicava il giocare a un videogioco; i partecipanti venivano economicamente retribuiti (30).

La riduzione striatale del binding di ^{11}C -raclopride indotta giungeva fino al 40%. Goerendt e colleghi, più recentemente, hanno utilizzato l' ^{11}C -raclopride PET per investigare, in volontari sani e pazienti parkinsoniani ai primi stadi della malattia, il rilascio di dopamina striatale durante l'esecuzione di semplici sequenze motorie con le dita (31).

Prima di acquisire la sequenza motoria, nel gruppo controllo si è registrata una significativa diminuzione della ^{11}C -raclopride BP bilaterale di circa il 10% nel putamen dorsale

e nel caudato.

I pazienti con malattia di Parkinson hanno mostrato una più evidente riduzione nel caudato di ^{11}C -raclopride ipsilaterale agli arti maggiormente affetti dal processo patologico.

Questi dati indicano che anche semplici movimenti con le dita non renumerati sono associati ad un significativo aumento di dopamina endogena striatale in individui normali, sebbene non nelle stesse proporzioni ottenute durante l'esecuzione di attività più complesse.

E' stato individuato un rilascio endogeno di dopamina durante l'esecuzione di movimenti stereotipati anche in pazienti con PD, sebbene solo nel caudato, dove i terminali dopaminergici sono maggiormente preservati che nel putamen.

In un recente studio in soggetti sani e in pazienti con malattia di Parkinson negli stadi iniziali sono stati scannerizzati con la ^{11}C -raclopride PET durante esercizi di ricerca visiva e di controllo visuo-motorio (32).

Negli individui sani, ma non nei pazienti con malattia di Parkinson, un aumentato livello di dopamina endogena è stata individuata nello striato dorsale di destra durante l'attività di ricerca visiva in corso di attività di controllo visuo-motorio.

Al contrario sia i soggetti sani che i pazienti con PD hanno mostrato un significativo aumento dei livelli sinaptici di dopamina nella corteccia prefrontale mediale di destra, 29% soggetti sani e 23% in pazienti con PD.

Ciò dimostra che le attività di ricerca visiva che richiedono una memoria di lavoro e una pianificazione sono associate con il rilascio di dopamina sia striatale che prefrontale endogena nei soggetti sani; mentre la capacità di rilasciare dopamina a livello striatale durante l'esecuzione di attività motorie è compromessa nei pazienti con PD, è relativamente preservata all'altezza della corteccia prefrontale.

Questi elementi supportano ancora una volta l'idea di attribuire le anomalie comportamentali che si riscontrano nei pazienti parkinsoniani ad una degenerazione nigrostriatale piuttosto che un'alterazione della funzione mesocorticale dopaminergica.

Imaging dell'attivazione microgliale

L' ^{11}C -(R)-PK11195 si lega in maniera specifica su siti di legame per le benzodiazepine che sono espresse nel sistema nervoso centrale sulle microglia attivate.

Le microglia, in condizioni non patologiche, sono in uno stato quiescente che abbandonano una volta sottoposte ad insulti quali traumi, ischemie, infiammazioni e neurodegenerazioni (33).

Le microglia sono dipendenti dall'attivazione della cascata delle caspasi e dal rilascio di citochine proinfiammatorie che portano alla morte neuronale (34).

L'individuazione di microglia attivate in pazienti affetti da PD negli studi autoptici (35) e gli effetti neuroprotettivi ottenuti dall'uso di minociclina, inibitore dell'attività microgliale (36), nei modelli sperimentali di PD, hanno suggerito un ruolo delle microglia nella patogenesi e progressione del PD.

Uno studio condotto con l'uso di ^{11}C -(R)-PK11195 ha mostrato un aumento dell'attivazione microgliale nel mesencefalo di pazienti affetti da PD e una correlazione diretta tra grado di attivazione e disabilità clinica, ma inversa con il binding del trasportatore di dopamina di ^{11}C -CFT nel putamen (37).

Pertanto si può ipotizzare che nei pazienti con PD vi possa essere una stretta dipendenza tra l'attivazione microgliale e la disfunzione nigrostriatale, anche se c'è da stabilire se il legame è causativo o reattivo.

Inoltre gli autori non hanno osservato nessun aumento di attività microgliale nello striato.

Questi dati sono in disaccordo con altri riportati in letteratura, dai quali era emerso un aumento del binding per ^{11}C -(R)-PK11195 nel mesencefalo, statisticamente inconsistente, e nessuna chiara correlazione tra ^{11}C -(R)-PK11195 e uptake di ^{18}F -dopa nel putamen (38).

La discrepanza tra i due studi potrebbe essere dovuta alle differenze nell'approccio metodologico e nei criteri di inclusione dei partecipanti, come nel primo studio che includeva solo pazienti con malattia di Parkinson "drug naïve".

Barriera emato-encefalica

La P-glicoproteina (P-gp) è un trasportatore di membrana codificato dal gene MDR1. La glicoproteina è espressa sulle cellule endoteliali della barriera ematoencefalica ed agisce allontanando sostanze potenzialmente tossiche.

Uno specifico polimorfismo del gene P-gp MDR1 è di comune riscontro nei casi di parkinsonismo associati all'esposizione a pesticidi (39). Korteckaas e colleghi hanno strutturato uno studio con l'uso di ^{11}C -verapamil, substrato per la P-gp, e PET per valutare la funzione della barriera ematoencefalica (40).

Gli autori hanno dimostrato come i pazienti con PD presentassero un significativo aumento dell'uptake mesencefalico di ^{11}C -verapamil, se comparati con i controlli.

Tale dato è stato interpretato come dimostrazione dell'alterazione localizzata della P-gp nei pazienti con PD.

Rimane comunque non perfettamente chiarito in che maniera si sviluppi un'alterazione funzionale della barriera ematoencefalica in una specifica regione.

Pertanto questi dati necessitano di successive conferme (41).

Prospettive future

Sarebbe necessario sviluppare nuovi radiotraccianti per lo studio dei diversi pathways non-dopaminergici implicati nella fisiopatologia della PD e degli effetti secondari all'utilizzo a lungo termine della L-Dopa.

Di recente il tracciante PET ^{11}C -CNS5156 è stato validato quale antagonista non competitivo del recettore per l'uptake NMDA, riflettendo l'attività dei canali a voltaggio.

Questo tracciante è l'antagonista per il recettore dell'adenosina A_{2A} (^{11}C)-SCH 442416 potrebbero risultare di utile impiego per valutare le anomalie nel binding del glutammato e dell'adenosina nei pazienti con malattia di Parkinson che sviluppano discinesie, così da portare ad un'adeguata comprensione e ad un'eventuale terapia per il trattamento di questa disabling complicanza.

Sono attualmente in studio anche l'utilizzo di traccianti che abbiano come target la deposizione di amiloide e le anomalie neurochimiche alla base della demenza corticale e sottocorticale nel PD.

È ancora controverso il ruolo che possano ricoprire le neuroimmagini come marker per la valutazione di potenziali effetti neuroprotettivi e ristorativi dei farmaci.

Gli studi, possibilmente su primati con danno stabile e progressivo, potrebbero rivelarsi di aiuto per validarne l'utilizzo.

BIBLIOGRAFIA

1. Berg D, Siefker C, Becker G.
Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings.
J Neurol 2001;248(8):684-689.
2. Berg D, Roggendorf W, Schroder U, et al.
Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury.
Arch Neurol 2002;59(6):999-1005.
3. Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G.
Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease.
Movement Disorders 2005;(in press).
4. Berg D, Becker G, Zeiler B, et al.
Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound.
Neurology 1999;53(5):1026-1031.
5. Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G.
Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects.
Neurology 2001;56(1):13-17.
6. Ruprecht-Dorfler P, Berg D, Tucha O, et al.
Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease.
Neuroimage 2003;18(2):416-422.
7. Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller PP, Dressler D.
Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism.
Mov Disord 2004;19(12):1445-1449.
8. Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D.
Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes.
Neurology 2003; 60: 74-7.
9. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G.
Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:423-425.
10. Hutchinson M, Raff U.
Parkinson's disease: A novel MRI method for determining structural changes in the substantia nigra.
JNeurolNeurosurgPsychiat 1999;67:815-818.
11. Hu MT, White SJ, Herlitz AH, Chaudhuri KR, Hajnal JV, Brooks DJ.
A comparison of (18)F-dopa PET and inversion recovery MRI in the diagnosis of Parkinson's disease.
Neurology 2001 May 8;56(9):1195-1200.

12. Hutchinson M, Raff U, Lebedev S.
MRI correlates of pathology in parkinsonism: segmented inversion recovery ratio imaging (SIRRM).
Neuroimage 2003;20(3):1899-1902.
13. Schrag A, Good CD, Miskiel K, et al.
Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI.
Neurology 2000 Feb 8;54(3):697-702.
14. Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R, et al.
Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy.
Neurology 2003 Mar 25;60(6):922-927.
15. Brooks DJ, Turjanski N, Sawle GV, Playford ED, Lees AJ.
PET studies on the integrity of the pre- and post-synaptic dopaminergic system in Tourette's syndrome.
AdvNeurol 1992;58:227-232.
16. Seppi K, Schocke MF, Donnemiller E, et al.
Comparison of diffusion-weighted imaging and (123I)IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease.
Mov Disord 2004;19(12):1438-1445.
17. Breier A, Su TP, Saunders RC, Carson RE, et al.
Schizophrenia is associated with elevated amphetamine induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method.
Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 2569-2574.
18. Chugani DC, Ackermann RF, Phelps ME.
In vivo (3H)sipiperone binding: evidence for accumulation in corpus striatum by agonist-mediated receptor internalization.
J Cereb Blood Flow Metab. 1988;8(3):291-303.
19. Muriel MP, Bernard V, Levey AI, et al.
Levodopa induces a cytoplasmic localization of D1 dopamine receptors in striatal neurons in Parkinson's disease.
Ann Neurol. 1999;46(1):103-11.
20. Laruelle M.
Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review.
J Cereb Blood Flow Metab 2000;20:423-451.
21. Schlaepfer TE, Pearlson GD, Wong DF, et al.
PET study of competition between intravenous cocaine and (C-11)raclopride at dopamine receptors in human subjects.
Arch J Psychiatry 1997;154:1209-1213.
22. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al.
Imaging endogenous dopamine competition with (11C)raclopride in the human brain.
Synapse 1994;15:255-262.
23. Carson RE, Breier A, deBartolomeis A, et al.
Quantification of amphetamine-induced changes in (C-11)raclopride binding with continuous infusion.
J Cereb Blood Flow Metab 1998;17:437-447.

24. Ginovart N, Farde L, Haldin C, Swahn CG.
Changes in striatal D2-density following chronic treatment with amphetamine assessed with PET in nonhuman primates.
Synapse 1999;31:154-162.
25. Piccini P, Pavese N, Brooks DJ.
An in vivo study of striatal and cortical endogenous dopamine release following pharmacological challenges in Parkinson's disease.
Ann Neurol. 2003;53: 647-653.
26. de la Fuente-Fernandez R, Lu JQ, Sossi V, et al.
Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease:
PET evidence of increased dopamine turnover.
Ann Neurol. 2001;49(3):298-303.
27. de la Fuente-Fernandez R, Sossi V, Huang Z, et al.
Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease:
implications for dyskinesias.
Brain. 2004 Dec;127(Pt 12):2747-54.
28. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A.
Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus.
J Neurosci. 2001;21(15):RC157.
29. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A.
Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex.
Brain. 2003;126:2609-15.
30. Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, et al.
Evidence for striatal dopamine release during a video game.
Nature. 1998 May 21;393(6682):266-8.
31. Goerendt IK, Messa C, Lawrence AD, et al.
Dopamine release during sequential finger movements in Parkinson's disease: a PET study.
Brain 2003;126: 312-325.
32. Sawamoto N, Hotton GR, Pavese N, Piccini P, and Brooks DJ.
Frontal endogenous dopamine release detected with ¹¹C-Raclopride during a visual search task in healthy subjects and Parkinson's disease patients.
Neurology, 2005. 64(Suppl 1): A274.
33. Kreutzberg GW.
Microglia: a sensor for pathological events in the CNS.
Trends Neurosci, 1996. 19(8): 312-8.
34. Tatton WG, Chalmers-Redman R, Brown D, and Tatton N.
Apoptosis in Parkinson's disease: signals for neuronal degradation.
Ann Neurol, 2003. 53(Suppl 3): S61-70; discussion S70-2.
35. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, and McGeer EG.
Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains.
Neurology, 1988. 38(8): 1285-91.

36. Wu DC, Jackson-Lewis V, Vila M, Tieu K, Teismann P, Vadseth C, Choi DK, Ischiropoulos H, and Przedborski S.
Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson disease. *J Neurosci*, 2002. 22(5): 1763-71.
37. Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, and Torizuka T.
Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2005. 57(2): 168-75.
38. Gerhard A, Pavese N, Hotton GR, Es M, Turkheimer F, Oertel W, Banati RB, Brooks DJ.
Microglial activation in Parkinson's disease - Its Longitudinal Course and Correlation with Clinical Parameters: An 11C(R)-PK11195 PET study. *Neurology*, 2004. 62(Suppl5): A432.
39. Drozdik M, Bialecka M, Mysliwiec K, Honczarenko K, Stankiewicz J, and Sych Z.
Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: a possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*, 2003. 13(5): 259-63.
40. Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, Vaalburg W, Bart J, Willemsen AT, and Hendrikse NH.
Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol*, 2005. 57(2): 176-9.
41. Stoessl AJ and McGeer PL.
Hot spots: can positron emission tomography offer insights into the pathogenesis of PD?
Ann Neurol, 2005. 57(2): 161-2.

AUMENTATO RISCHIO DI DISTURBI DEPRESSIVI E D'ANSIA IN FAMILIARI DI PRIMO GRADO DI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

1,5G. Arabia, 2B. R. Grossardt, 3Y. E. Geda, 2J. M. Carlin, 4J. H. Bower, 4J. E. Ahlskog, 4D. M. Maraganore, 1,4W. A. Rocca

1 Division of Epidemiology, Department of Health Sciences Research,

2 Division of Biostatistics, Department of Health Sciences Research,

3 Department of Psychiatry and Psychology,

4 Department of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, U.S.A.;

5 Institute of Neurological Sciences, Italian National Research Council, Cosenza, Italy.

Obiettivi

Indagare il rischio di disturbi depressivi, disturbi d'ansia e altri disturbi psichiatrici in familiari di primo grado di pazienti con Malattia di Parkinson (MP).

Metodi

Studio retrospettivo di coorte.

Mille familiari di primo grado di 162 pazienti con MP e 850 familiari di primo grado di 147 controlli, rappresentativi della popolazione della Olmsted County del Minnesota, U.S.A., sono stati inclusi nello studio.

Ciascun individuo è stato studiato a partire dalla data di nascita fino all'esordio di uno specifico disturbo psichiatrico, fino al contatto con lo studio (intervista telefonica o data dell'ultima visita documentata nelle cartelle cliniche) o fino al decesso.

La documentazione dei disturbi psichiatrici è stata ottenuta attraverso una combinazione di intervista telefonica con i partecipanti allo studio e revisione delle cartelle cliniche ("family study method").

Le diagnosi psichiatriche sono state stabilite usando i criteri clinici del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition (DSM-IV) o accettando le diagnosi cliniche precedentemente stabilite.

Il metodo di Kaplan-Meier è stato utilizzato per ottenere l'incidenza cumulativa dei disturbi psichiatrici nei familiari dei pazienti con MP e nei familiari dei soggetti controllo.

Modelli di regressione secondo Cox ("proportional hazard models") sono stati utilizzati per comparare il rischio di disturbi psichiatrici nei due gruppi.

Risultati

Il rischio per malattie psichiatriche risultava aumentato nei familiari di primo grado dei pazienti con MP rispetto ai familiari di primo grado dei soggetti controllo (hazard ratio (HR) 1.54; intervalli di confidenza al 95% (95% CI) 1.26-1.88; $p < 0.0001$).

In particolare, i familiari dei pazienti con MP risultavano avere un aumentato rischio per disturbi depressivi (HR 1.45; 95% CI 1.16-1.81; $p = 0.001$) e per disturbi d'ansia (HR 1.55; 95% CI 1.10-2.17; $p = 0.01$).

Una serie di analisi aggiustate per tipo di intervista, escludendo parenti con parkinsonismo o escludendo parenti con comorbidità di depressione ed ansia, hanno dato risultati consistenti.

Conclusioni

I familiari di primo grado di pazienti con MP presentano un aumentato rischio per disturbi depressivi e d'ansia.

I risultati del presente studio suggeriscono che MP, disturbi depressivi e d'ansia potrebbero condividere dei fattori di suscettibilità familiare (genetici, ambientali od entrambi).

NEURODEGENERAZIONE E NEURORIGENERAZIONE: POTENZIALITÀ TERAPEUTICHE DELLE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI UMANE IN UN MODELLO ANIMALE DI MALATTIA DI PARKINSON

¹M. T. Armentero, ²L. Cova, ²E. Zennaro, ¹G. Levandis, ²C. Calzarossa, ³P. Bossolasco, ²M. Mellone, ⁴G. Lambertenghi Delilieri, ³E. Polli, ^{1,5}G. Nappi, ¹F. Blandini, ²V. Silani

¹ Lab. Neurochimica Funzionale, Centro Ricerca Interdipartimentale Malattia di Parkinson, IRCCS C. Mondino, Pavia

² Dipartimento di Scienze Neurologiche e Centro "Dino Ferrari", Università degli Studi di Milano, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

³ Fondazione Matarrelli, Milano

⁴ Ematologia 1, Centro Trapianti di Midollo Ospedale Maggiore IRCCS e Università di Milano, Milano

⁵ Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza", Roma

Negli ultimi anni si sono moltiplicati i tentativi di sfruttare l'enorme potenziale proliferativo e differenziativo delle cellule staminali per ottenere nuove strategie terapeutiche per le principali malattie neurodegenerative.

Dati i problemi etici e tecnici posti dall'impiego di cellule staminali di origine fetale e/o embrionale, negli ultimi anni l'interesse dei ricercatori si è rivolto all'uso alternativo di cellule staminali adulte, quali le cellule mesenchimali di midollo osseo, che sono prelevabili con relativa facilità e si adattano bene a un trapianto autologo.

In questo studio abbiamo valutato il potenziale neuroprotettivo/terapeutico di cellule staminali mesenchimali umane (uMSCs) in un modello animale (ratto) di malattia di Parkinson, ottenuto mediante infusione intrastriatale di 6-idrossidopamina (6-OHDA) e conseguente lesione nigro-striatale.

Per tale scopo uMSCs commerciali (Cambrex) sono state espanse e caratterizzate, sia per l'espressione di marcatori stromali e/o neuronali, sia per il rilascio di fattori trofici in condizione basali; è quindi stata valutata *in vitro* la resistenza delle cellule all'intossicazione con 6-OHDA, nonché il loro potenziale neuroprotettivo in un sistema di co-coltura con progenitori neurali.

In un secondo tempo, ratti Sprague-Dawley maschi sono stati sottoposti all'infusione stereotassica di 6-OHDA (20 microg/3 microL) nel corpo striato destro; dopo cinque giorni, gli animali sono stati sottoposti ad un trapianto, nella stessa sede, di due diverse concentrazioni di uMSCs, marcate in precedenza con Hoechst.

Per prevenire un eventuale rigetto e per verificare possibili interferenze da immunosoppressione, alcuni sottogruppi di animali sono stati trattati con ciclosporina A.

Quattro settimane più tardi, gli animali sono stati testati con apomorfina sistemica per valutare la presenza del comportamento rotatorio associato alla lesione nigrostriatale e quindi sacrificati.

I cervelli sono stati sezionati, in modo da ottenere sezioni coronali contenenti corpo striato e sostanza nera, che sono state sottoposte a colorazioni immunocitochimiche per valutare la sopravvivenza, proliferazione ed espressione antigenica delle uMSCs ed analizzare il loro potenziale neuro-protettivo *in vivo*.

I risultati dimostrano che, *in vitro*, le uMSCs esprimono, oltre ai marcatori stromali, anche antigeni neuro-gliali e sono in grado di secernere numerosi citochine e fattori neurotrofici. Inoltre, le cellule umane sono resistenti e proteggono progenitori neurali dall'intossicazione con 6-OHDA.

In vivo, le due concentrazioni di uMSCs si integrano nella struttura endogena e inducono una riduzione dose-dipendente del comportamento rotatorio e del danno nigrostriatale indotti dalla neurotossina, indipendentemente dalla presenza di ciclosporina.

I dati sperimentali suggeriscono, quindi, che le cellule mesenchimali umane si integrano e sopravvivono in un ambiente eterologo in cui è in corso un processo neurodegenerativo e che, soprattutto, sono in grado di esercitare un'azione neuroprotettiva, verosimilmente attraverso il rilascio di fattori trofici.

INSORGENZA E/O INCREMENTO DI CREATIVITA' ORIGINALE IN PAZIENTI PARKINSONIANI SOTTO TRATTAMENTO DOPAMINERGICO

A. Cannas, P. Solla, G. L. Floris, G. Salis, B. Depau, E. Marcia, P. Tacconi, M. G. Marrosu

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Neurologiche, Sezione Neurologia, Università di Cagliari

Obiettivo

Gran parte delle severe complicanze della sfera cognitivo-comportamentale-motivazionale correlabili con la terapia dopaminergica nei pazienti affetti da malattia di Parkinson (PD) sono attualmente oggetto di grande attenzione e discussione da parte della letteratura. L'intento di questo studio, di contro, è quello di portare l'attenzione su un raro portato positivo della stessa terapia: l'insorgenza o l'incremento di attività creative originali (ACO).

Background.

L'intrigante triade dopamina/creatività/psicopatologia rappresenta la base teorico-speculativa del nostro studio.

Studi di neurofarmacologia hanno già documentato l'influenza del sistema dopaminergico e serotoninergico sulle funzioni cognitivo-comportamentali, così come studi di genetica molecolare sembrano dimostrare che geni correlati con il metabolismo della dopamina siano associati con abilità mentali.

Materiali e Metodi

Presentiamo 12 pazienti affetti da PD, giunti alla nostra osservazione in circa 15 anni di ambulatorio Parkinson e Disordini del movimento, che in corso di terapia dopaminergica hanno sviluppato o incrementato attività creative per loro in passato del tutto inusuali.

All'insorgenza dell'ACO sono stati valutati punteggi medi e range riguardo a: età, anni di terapia dopaminergica; disabilità motoria (Hoehn/Yahr; UPDRS-III); stato cognitivo (MMSE; Global Deterioration Scale).

Sono stati altresì considerati: reperti di neuroimaging (TC o RMN); presenza di complicanze motorie o psichiatriche correlabili con la terapia dopaminergica, tipo e dosaggio dei farmaci dopaminergici, storia personale e familiare per disturbi psichiatrici preesistenti, presenza in ambito familiare di altri soggetti con talento creativo o ricoprenti cariche di prestigio sociale.

Risultati

Undici pazienti erano di sesso maschile ed una di sesso femminile, l'età media di esordio della PD era di 53,58 anni (range 36-75); l'età media all'insorgenza/incremento della attività creativa era di 56,33 anni (range 37- 77); la media degli anni di terapia dopaminergica era di 3,41 anni (range 1-7); l'Hoehn e Yahr stage era mediamente di 2,5 (range II-IV) e la UPDRS-III in ON 18,25 (range 15-23); il MMSE era di 28,75 (range 26-30) e la Global Deterioration Scale di 1,6 (range 1-3).

Alla Neuroimaging solo 2 soggetti presentavano una modesta atrofia cerebrale.

Dieci pazienti presentavano complicanze motorie correlabili con la terapia dopaminergica, di questi sette avevano discinesie coreo-balliche, tre manifestazioni di wearing OFF e due nessuna.

Riguardo a complicanze psichiatriche farmaco indotte solo due avevano una ipersessualità dichiarata ed uno aveva un chiaro disturbo di personalità di base con concomitante comportamento parafilico.

Solo uno aveva storia familiare di disturbi psichiatrici ad impronta schizofrenica.

L'analisi dell'ACO ha documentato: due autori di libri; un autore di poesie; uno scultore; sei con attività creative multiple (pittura, disegno, scultura, musica, grafica creativa, oggettistica creativa, teatro), tre creatività artigianale (cassapanche, oggettistica in vimini, legno o metalli, fino a sculture in legno).

Discussione

Il rapporto tra dopamina e creatività è un argomento del tutto inesplorato e fortemente intrigante per quanto riguarda la PD.

Al momento in letteratura sono riportati solo due aneddotici case report.

La frequente osservazione di disturbi della sfera psicopatologica in soggetti, o in familiari di soggetti, con elevata capacità creativa, o che hanno raggiunto posizioni di prestigio in ambito sociale, ed il ruolo giocato dalla dopamina nella patogenesi di diverse condizioni psicopatologiche, induce ad ipotizzare un continuum tra queste condizioni, ancora del tutto da esplorare e da definire.

Al riguardo l'ipotesi dopaminergica della schizofrenia e la frequente induzione di mania in pazienti con disturbo bipolare dell'umore dopo somministrazione di levodopa, sono presupposti teorici interessanti.

L'insorgenza o l'incremento di ACO da noi osservato in soggetti parkinsoniani sotto trattamento dopaminergico rappresentano analogamente un interessante e complesso ambito di ricerca clinica e neurofarmacologica.

Conclusioni

Le nostre osservazioni consentono di affermare che i farmaci dopaminergici utilizzati nel trattamento della PD sono in grado di indurre, verosimilmente in soggetti biologicamente predisposti, ACO fortemente gratificanti.

Queste rare osservazioni aggiungono a nostro avviso nuove informazioni sul rapporto dopamina e creatività.

MODIFICAZIONI DEI LIVELLI DI BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) NEL SIERO DI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI HUNTINGTON

A. Ciammola, J. Sassone, M. Cannella, C. Tiloca, C. Colciago, N. Mencacci, B. Poletti, F. Squitieri, V. Silani

U.O. di Neurologia e Laboratorio di Neuroscienze, Centro "Dino Ferrari" - Università di Milano, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano; U.O. di Neurogenetica IRCCS Neuromed Pozzilli (IS).

Introduzione

la Malattia di Huntington (MdH) è una patologia neurodegenerativa caratterizzata da sintomi motori, cognitivi e psichiatrici, determinati da una progressiva degenerazione dei neuroni localizzati nei gangli della base e nella corteccia cerebrale.

Il Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) è una neurotrofina importante per la sopravvivenza dei neuroni striatali.

In modelli sperimentali la presenza dell'huntingtina mutata comporta una riduzione di espressione del BDNF che potrebbe avere un ruolo nella vulnerabilità selettiva dei neuroni striatali dei Pazienti affetti da MdH.

Metodi

abbiamo comparato i livelli sierici di BDNF in 42 pazienti affetti da MdH (range 28-72 anni, età media $51,9 \pm 11,5$ anni) e 42 pazienti sani correlati per età (range 25-68 anni, età media $48,2 \pm 12,5$ anni).

Inoltre è stata valutata la relazione fra i livelli sierici di BDNF, il numero di triplette CAG (range da 40 a 54, numero medio $44,8 \pm 3,4$) e la durata di malattia (range da 6 a 228 mesi, media $103,6 \pm 62,1$).

Risultati

i livelli di BDNF sono risultati essere significativamente inferiori nei pazienti affetti da MdH rispetto ai soggetti sani.

Livelli inferiori di BDNF si associavano a espansioni maggiori del tratto CAG e ad una maggiore durata di malattia.

Il grado di malattia, stadiato con i punteggi motori e cognitivi dell'Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), erano correlati negativamente ai livelli sierici di BDNF.

Infine in uno studio preliminare abbiamo determinato i livelli di BDNF di 8 pazienti presintomatici affetti da MdH, che hanno mostrato valori significativamente inferiori rispetto a controlli sani correlati per l'età.

Conclusioni

i nostri risultati dimostrano un deficit di BDNF nel siero dei pazienti affetti da MdH e confermano *in vivo* l'effetto dell'huntingtina mutata sull'espressione di BDNF.

La correlazione statistica fra i livelli di BDNF, la durata di malattia e le dimensioni della mutazione nei pazienti affetti da MdH, suggerisce che i livelli di BDNF sierico dei pazienti affetti da MdH possano rappresentare un utile biomarker *in vivo*.

RISPOSTA DOPAMINERGICA ACUTA E COMPARSA DELLE COMPLICANZE MOTORIE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

¹P. Del Dotto, ^{1,2}C. Berti, ^{1,2}F. Baldacci, ^{1,2}C. Logi, ¹C. Lucetti, ^{1,2}U. Bonuccelli

¹ U.O.C. Neurologia, Ospedale Versilia - Camaiore (LU)

² Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

Alcune caratteristiche di risposta alla L-dopa sembrano differenziare i pazienti con Malattia di Parkinson (MP) ad esordio prima dei 50 anni, da quelli ad esordio più tardivo.

In particolare una miglior risposta al farmaco ed una più precoce e frequente comparsa di discinesie è più tipica della MP ad esordio giovanile.

In questo studio è stato correlata l'entità della risposta al test acuto con L-dopa con l'età di esordio della malattia e con il successivo sviluppo di complicanze motorie.

Cinquantadue pazienti con MP de novo suddivisi in 2 gruppi in base all'età di esordio della malattia (gruppo 1: età < 50 anni; gruppo 2: età > 50 anni) sono stati sottoposti a test alla L-dopa (250 mg per os) e successivamente trattati con dopaminoagonisti, cui veniva aggiunta L-dopa dopo 2-3 anni.

I pazienti venivano quindi seguiti ambulatoriamente per un periodo di almeno 5 anni dopo l'aggiunta di L-dopa.

I pazienti del gruppo 1 manifestavano una risposta acuta alla L-dopa di maggior ampiezza, ma di minor durata rispetto ai pazienti con età di esordio > 50 anni.

Alla fine del follow-up la dose giornaliera di L-dopa era inferiore nei pazienti ad esordio giovanile di malattia (475 mg vs 750 mg, $p < 0.01$), mentre la dose equivalente dei dopaminoagonisti era simile nei 2 gruppi.

Nei pazienti del gruppo 1 le fluttuazioni motorie e le discinesie comparivano più precocemente e più frequentemente che nei pazienti del gruppo 2 (70% vs 45%, $p < 0.01$).

Infine si dimostrava una significativa correlazione tra maggior entità e minor durata della risposta acuta alla L-dopa da una parte e precoce sviluppo delle complicanze motorie dall'altra.

Questi dati confermano che i pazienti con esordio giovanile di MP hanno una diversa risposta alla L-dopa sia in acuto che durante il trattamento a lungo termine e che vanno quindi adottate misure terapeutiche per ritardare l'uso della L-dopa in questi pazienti.

LA GESTIONE MEDICA E CHIRURGICA DELLO STATO DISTONICO

A. Fasano, P. Mariotti, M. F. Contarino, G. Della Marca, A. R. Bentivoglio

Istituto di Neurologia, Istituto di Neuropsichiatria infantile,

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Department of Neurology, Academic Medical Center, Amsterdam; Netherlands

Lo stato distonico (SD) è una condizione di emergenza neurologica gravata da elevata mortalità.

Lo SD si sviluppa in pazienti con distonia primaria, ereditaria e secondaria, ed è caratterizzato da un acuto peggioramento dei sintomi distonici con spasmi muscolari diffusi e sostenuti.

Lo SD è una condizione rara e pertanto ad oggi non sono disponibili condivisi e validati algoritmi di trattamento.

Abbiamo effettuato una revisione dei casi precedentemente descritti in letteratura e riportato due nuovi casi, uno dei quali riguardante un bambino con encefalopatia statica e l'altro un paziente con neurodegenerazione associata al deficit di pantotenato chinasi (PKAN), al fine di individuare la gestione medica e chirurgica associata al migliore risultato a breve e lungo termine.

Entrambi i pazienti sono stati ricoverati in un reparto di terapia intensiva e trattati con midazolam (MDZ) e propofol.

Questo approccio è risultato utile nel primo mentre la distonia progressiva del secondo paziente ha richiesto l'utilizzo combinato di infusione intratecale di baclofen (ITB) e la stimolazione cerebrale profonda bilaterale pallidale (GPI-DBS).

In accordo con le conoscenze attuali e con la nostra esperienza, il trattamento migliore dello SD, è costituito nella prima fase da sedazione in una unità di terapia intensiva.

Poiché potrebbero essere necessari diversi livelli di sedazione, è consigliabile l'utilizzo di dosi crescenti di MDZ (30-100 mcg/kg/ora) e, quando occorre, una sedazione più profonda aggiungendo propofol (0.5-3.0 mg/kg/ora) e monitorando i parametri vitali.

La durata della sedazione è stabilita empiricamente, valutando i sintomi del paziente durante brevi sospensioni della terapia sedante.

In casi estremamente gravi, è raccomandabile l'anestesia con barbiturici combinata con l'intubazione endotracheale e la ventilazione assistita.

La strategia terapeutica di seconda scelta è rappresentata dall'utilizzo di ITB mentre per i casi refrattari potrebbe essere presa in considerazione la chirurgia, prima tra tutte la GPI-DBS.

Lo SD rappresenta un'emergenza medica con evoluzione molto variabile, gravata da una rilevante mortalità e morbilità e, benché rara, neurologi e pediatri dovrebbero saper riconoscere allo scopo di garantire la diagnosi precoce del disturbo, il trattamento adeguato e la diagnosi differenziale con la sindrome maligna da neurolettici e l'ipertermia maligna.

In conclusione un approccio tempestivo e aggressivo è giustificato vista la marcata morbilità e mortalità che caratterizza lo SD.

La nostra esperienza, sommata ai dati disponibili in letteratura, potrebbe permettere di stabilire la migliore strategia nella gestione di questa rara ma disabilitante condizione.

LEVODOPA IN INFUSIONE DUODENALE PER IL TRATTAMENTO DELLA FASE AVANZATA DELLA MALATTIA DI PARKINSON: FOLLOW UP A 2 ANNI

¹F. Mancini, ²M. Canesi, ³R. Zangaglia, ⁴M. Zibetti, ¹L. Manfredi, ³C. Pacchetti, ⁴L. Lopiano, ²G. Pezzoli, ³G. Nappi, ²A. Antonini

¹ Servizio di Neurologia, Clinica San Pio X, Milano

² Centro Parkinson, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

³ Centro Parkinson, Istituto Neurologico IRCCS «C. Mondino», Pavia

⁴ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, Torino

Le fluttuazioni motorie costituiscono tutt'ora la principale causa di disabilità motoria per i pazienti con Malattia di Parkinson (PD) in fase complicata e non sempre vengono adeguatamente controllate dalla terapia orale.

La realizzazione di una formulazione in gel di levodopa (LD) ha permesso di utilizzarla in infusione direttamente in duodeno, tramite una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG). Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'efficacia della LD, somministrata in continuo per via duodenale, sulle fluttuazioni motorie e sulla qualità di vita dei pazienti con PD in fase avanzata, durante un follow up di 2 anni.

Quattordici pazienti con PD (Stadio Hoehn and ≥,3) con severe fluttuazioni motorie e discinesie sono stati valutati prima di iniziare il trattamento con l'infusione continua di levodopa per via duodenale e dopo 6, 12 e 24 mesi con la scala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) parte II, III e IV, il questionario per la valutazione della qualità di vita (PDQ-39) ed il numero e la durata delle fasi OFF e del tempo trascorso con discinesie disabling.

Sono stati monitorati, inoltre, il dosaggio complessivo giornaliero della terapia dopaminergica e l'insorgenza di effetti collaterali o complicanze.

Tutti i pazienti, tranne 5, hanno completato lo studio.

Alla valutazione a 2 anni, il numero e la durata delle fasi OFF e del tempo trascorso con discinesie disabling si è significativamente ridotto ($p < 0.01$).

Il dosaggio totale quotidiano di LD duodenale non è risultato significativamente differente rispetto al basale, calcolato in LD equivalenti.

E' stato riscontrato, inoltre, un miglioramento significativo del punteggio della parte II (attività della vita quotidiana) e IV (complicanze motorie) dell'UPDRS in fase ON ($p < 0.02$), ed in alcune aree del questionario PDQ-39 (mobilità, attività della vita quotidiana, stigma; $p < 0.05$). I pazienti che non hanno completato lo studio, hanno interrotto la terapia con LD duodenale per il mancato controllo delle complicanze motorie (2 pazienti) o per l'insorgenza di comorbidità o complicanze (3 pazienti).

In conclusione, la LD somministrata in duodeno per infusione continua ha dimostrato di migliorare significativamente la funzione motoria e la disabilità funzionale relativa alla presenza di discinesie nei pazienti con PD in fase avanzata, con conseguente effetto sulle scale di valutazione della qualità di vita.

FISIOPATOLOGIA DELLE DISCINESIE DA L-DOPA: ECCESSIVA SEGREGAZIONE TRA CIRCUITI OSCILLATORI NEI NUCLEI DELLA BASE UMANI

¹S. Marceglia, ¹A. Leone, ²G. Foffani, ¹S. Mrakic-Sposta, ¹L. Rossi, ³F. Tamma, ³E. Caputo, ¹F. Mameli, ¹R. Ferrucci, ¹S. Barbieri, ¹A. Priori

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ospedale 1 Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano, 20122 Italy

² Fundación del Hospital Nacional de Paraplégicos para la Investigación y la Integración, SESCAM, Toledo, Spain

³ Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano, 20100 Italy

I potenziali di campo locale (local field potentials, LFPs) registrati attraverso gli elettrocateri impiantati per la stimolazione cerebrale profonda offrono la pressoché unica opportunità di indagare l'attività oscillatoria nei gangli della base umani.

I diversi ritmi individuati nella attività LFP riflettono la presenza, a livello di rete neuronale, di oscillatori a diverse frequenze.

Nella malattia di Parkinson (MP), la segregazione tra l'attività di diversi oscillatori e, in particolare, tra gli oscillatori nella banda beta, è strettamente correlata al miglioramento dello stato del paziente indotto dalla somministrazione di terapia dopaminergica (condizione "on levodopa").

Tuttavia, non è ancora noto se la segregazione tra oscillatori sia correlata alla presenza di discinesie.

Tramite lo studio dei ritmi LFP e delle loro sincronizzazioni non lineari, sono state caratterizzate le discinesie indotte da levodopa in 5 pazienti affetti da MP.

I pazienti sono stati studiati nella condizione di "on levodopa", sia in presenza sia in assenza di discinesie.

Le misure effettuate sono state comparate con la condizione di assenza di terapia dopaminergica ("off levodopa"), calcolando la variazione percentuale nelle diverse condizioni.

La potenza spettrale dei ritmi LFP nelle diverse bande di frequenza (basse frequenze, 2-7 Hz; beta basso, 13-20 Hz e beta alto, 20-35 Hz) è stata utilizzata per caratterizzare i diversi oscillatori, mentre il livello di sincronizzazione non-lineare, indice dello stato di segregazione tra i diversi oscillatori, è stato valutato tramite analisi bispettrale.

In presenza di discinesie, le basse frequenze presentano un incremento di potenza spettrale rispetto alla condizione "off levodopa" (media±ES) non discinesie: 23.9±48.9 vs discinesie: 548.2±341.2 %).

Il beta basso e il beta alto mostrano un decremento della potenza spettrale rispetto alla condizione "off levodopa" sia in presenza sia in assenza di discinesie, mentre la sincronizzazione non-lineare tra questi due oscillatori è minore in presenza che in assenza di discinesie (non discinesie: -0.09±44.5 vs discinesie: -36.2±37.3%).

Questo risultato indica che durante le discinesie indotte da L-DOPA il sistema presenta una eccessiva segregazione funzionale tra circuiti oscillatori paralleli.

In conclusione, le discinesie da L-DOPA non possono essere spiegate dalla alterazione dei singoli ritmi oscillatori, ma originano dalla eccessiva segregazione tra circuiti dei gangli della base e tra gli stessi ritmi.

La perdita di interdipendenza può diminuire la possibilità di controllo reciproco tra i circuiti e portare al "motor overflow" ed alle discinesie.

IL LITIO HA UN EFFETTO SIGNIFICATIVO SULLA PROGRESSIONE DI MALATTIA E SULLA SOPRAVVIVENZA NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

¹N. Modugno, ¹L. Cafaro, ¹A. Castellano, ^{1,3}F. Fornai, ^{1,2}S. Ruggieri

¹ IRCCS Neuromed - Pozzilli (IS)

² Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza"

³ Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia applicata, Università di Pisa

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) rappresenta una grave malattia neurodegenerativa che porta a morte entro 3-5 anni dalla diagnosi e per la quale non esistono al momento trattamenti efficaci.

L'incidenza di tale malattia è principalmente sporadica, mentre solamente il 10% dei casi diagnosticati, sono di origine familiare (fSLA) fra questi il 20% sono dovuti ad una mutazione congenita dell'enzima SOD1.

Sia nelle forme familiari che sporadiche, la malattia coinvolge i neuroni corticali che danno origine al tratto piramidale e i motoneuroni del tronco encefalico e del midollo spinale che innervano i muscoli scheletrici.

Attualmente è noto che nella SLA si verifica una degenerazione molto più ampia la quale, oltre ai motoneuroni, sembra estendersi anche alle cellule gliali e agli interneuroni.

Le cause di questa malattia rimangono tuttavia sconosciute e la maggior parte degli studi condotti allo scopo di chiarirne la patogenesi utilizzano topi transgenici con una mutazione nella SOD1 umana i quali sviluppano una malattia che strettamente riproduce i sintomi che si hanno nella SLA.

Tuttavia ci sono delle discrepanze tra gli effetti neuroprotettivi di vari trattamenti osservati in questa specie e quelli che si hanno una volta traslati in trials clinici.

Il litio viene comunemente impiegato come stabilizzante dell'umore nei disturbi psichiatrici.

Recenti studi hanno tuttavia dimostrato che il litio fornisce neuroprotezione in svariati disturbi neurologici così come ischemia cerebrale e crisi limbiche indotte da acido kainico, condizioni queste caratterizzate da eccitotossicità.

Recenti scoperte hanno dimostrato una sensibilità specifica dei motoneuroni SLA all'eccitotossicità indotta da kainato ed un ruolo del glutammato è stato indicato nella patogenesi della SLA.

Tali scoperte ci hanno portato ad ipotizzare che il litio possa svolgere un ruolo in questa malattia.

Abbiamo quindi iniziato uno studio su pazienti affetti da SLA che hanno dato il loro consenso informato a partecipare ad un trial clinico in seguito all'approvazione del comitato etico. Lo studio, ha coinvolto 15 pazienti con diagnosi di SLA definita secondo i criteri riveduti di El Escorial.

L'età media alla diagnosi era di 63,6 anni I pazienti sono stati progressivamente arruolati a stadi diversi della malattia.

Questi pazienti ricevevano Riluzolo + Litio.

Un numero simile di pazienti sono stati arruolati nello studio, ma questi ricevevano solo Riluzolo.

Al momento attuale (dopo almeno 1 anno di terapia con litio in 15 pazienti), nessuno dei pazienti trattati con litio è deceduto, inoltre la valutazione clinica con le scale ALS.

FRSR e Norris indica che in un anno di trattamento non vi è stato alcun progresso significativo nel decorso della malattia, nonostante tre dei pazienti reclutati abbiano una forma bulbare.

Questi dati rappresentano un effetto significativo estremamente incoraggiante nella terapia della sclerosi laterale amiotrofica e sono attualmente in fase di estensione in un trial multicentrico.

PATTERN LIQUORALE DELLE FORME DI TAU E' ALTERATO IN PAZIENTI CON PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA

¹A. Padovani, ¹B. Borroni, ²F. Gardoni, ³L. Parnetti, ²L. Magno, ²M. Malinverno, ³E. Saggese, ³P. Calabresi, ⁴M. G. Spillantini, ²M. Di Luca

1 Dipartimento di Neurologia, Università di Brescia

2 Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano

3 Dipartimento di Neurologia, Università di Perugia

4 Centre for Brain Repair, University of Cambridge, UK

I livelli liquorali di total-TAU variano in modo ampio nelle malattie neurodegenerative, in modo tale da non poter essere utilizzati in modo discriminante tranne che nella Malattia di Alzheimer.

Attualmente non sono disponibili marcatori di tipo liquorale per la Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP).

Scopo dello studio è stato quello di caratterizzare e dosare, mediante l'utilizzo della tecnica di Western Blot, le varie isoforme di Tau in modo da verificare l'esistenza di differenti pattern liquorali nell'ambito di patologie Neurodegenerative.

Sono stati inclusi nello studio settantotto pazienti con Malattie Neurodegenerative (Malattia di Alzheimer, Demenza Frontotemporale, Degenerazione Corticobasale, M. di Parkinson e Demenza a Corpi di Lewy) e 26 controlli sani.

Ciascun paziente è stato sottoposto ad una valutazione multidimensionale clinica e neuropsicologica standardizzata, a Risonanza Magnetica Nucleare Cerebrale ed a dosaggio liquorale di total-Tau e fosfo-Tau mediante ELISA.

Successivamente è stata effettuata un'immunoprecipitazione quantitativa nel liquor e nella corteccia cerebrale, riscontrando la presenza di una forma extended (55kDa) e di una forma troncata (33kDa) di Tau.

I campioni liquorali sono stati saggiati, la densità ottica delle due Isoforme di Tau è stata valutata ed è stato effettuato il calcolo del rapporto delle due Isoforme (Tau ratio, 33kDa/55kDa forms).

La Tau ratio 33kDa/55kDa si è dimostrata significativamente ridotta in pazienti con PSP (0.46 ± 0.16) sia rispetto ai controlli, intendendo i controlli sani (1.16 ± 0.46 , $P=0.002$) ed i pazienti affetti da Malattia di Alzheimer (1.38 ± 0.68 , $P<0.001$), sia rispetto a pazienti affetti da Demenza Frontotemporale (0.98 ± 0.30 , $P=0.008$) o Degenerazione Corticobasale (0.98 ± 0.48 , $P=0.02$).

Inoltre nei pazienti affetti da PSP, la ratio delle Isoforme di Tau era significativamente ridotta rispetto ad altre patologie neurodegenerative come la Malattia di Parkinson (1.16 ± 0.26 , $P=0.002$) e la Demenza a Corpi di Lewy (1.44 ± 0.48 , $P<0.001$).

Tau ratio 33kDa/55kDa non correlava con caratteristiche demografiche, performances cognitive o severità di impairment motorio.

La produzione della forma preponderante di proteina Tau Troncata ha permesso di identificare un pattern differente nei pazienti affetti da PSP rispetto ad altre Malattie Neurodegenerative, supportando l'ipotesi di un meccanismo molecolare specifico di malattia. Questi risultati rappresentano un passo significativo nell'identificazione di un marcatore diagnostico specifico per la diagnosi di PSP nella pratica clinica.

ATTIVITA' DELLE IDROLASI LISOSOMIALI NEL LIQUIDO CEREBRO-SPINALE DI PAZIENTI AFFETTI DA PARKINSONISMO CON DEMENZA

L. Parnetti, L. Pierguidi, M. Peducci, E. Saggese, A. Lanari, C. D'Amore, M. Bonucci, N. Tambasco, A. Rossi, C. Balducci, T. Beccari, P. Calabresi

Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

Vi sono chiare evidenze genetiche, neuropatologiche e cliniche sull'esistenza di una relazione tra la malattia di Gaucher, disordine genetico da accumulo di glicolipidi per carenza dell'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi, e le sinucleinopatie.

Sono stati infatti descritti, in pazienti affetti da Gaucher che sviluppano parkinsonismo, corpi di Lewy ed inclusioni sinucleino-positive; così come, in alcune serie di pazienti affetti da parkinsonismo, è stata riportata una maggiore frequenza di mutazioni della glucocerebrosidasi. Sicuramente, nelle patologie neurodegenerative caratterizzate dalla formazione in eccesso e quindi dall'accumulo di proteine aggregate insolubili, il sistema endosoma-lisosoma viene messo in grande difficoltà; a tutt'oggi però non è noto se il coinvolgimento del sistema lisosomiale sia una semplice tardiva conseguenza di tale eccessiva produzione o se esso, a causa di proprie inefficienze funzionali, giochi un ruolo anche nelle fasi iniziali della malattia.

Un nostro recente studio (Balducci et al., *Mov. Disord, in press.*) ha dimostrato che nel liquido cerebrospinale (CSF) di pazienti con malattia di Parkinson (PD) alcune idrolasi lisosomiali presentano una notevole riduzione di attività rispetto ai soggetti di controllo, e questo potrebbe rappresentare l'esistenza di un collegamento tra proteasoma e via di degradazione lisosomiale.

Al fine di esplorare il comportamento di queste idrolasi lisosomiali anche in altre sinucleinopatie, abbiamo effettuato un'analisi comparativa dell'attività di β -glucocerebrosidasi (EC 3.2.1.45), α -mannosidasi (EC 3.2.1.24), β -mannosidasi (EC 3.2.1.25), β -esosaminidasi (EC 3.2.1.52) e β -galattosidasi (EC 3.2.1.23) nel CSF di pazienti affetti da PD (n. 11), da PD con demenza (PDD, n. 11), da demenza a corpi di Lewy (DLB, n.12), ed in soggetti di controllo di analoga età (n. 19).

	Controls n. 19	PDD n. 11	DLB n. 12	PD n. 19
α -mann	258 \pm 221	138 \pm 71	77 \pm 74*	137 \pm 73
β -mann	5354 \pm 1952	3200 \pm 1534*	4389 \pm 1190	3609 \pm 1363*
β -hex	33953 \pm 10419	21853 \pm 8922**	33520 \pm 8291	23376 \pm 6823**
β -gal	32.7 \pm 19	21 \pm 11	50 \pm 29	25.4 \pm 10.5
β -gluc	7.6 \pm 3.6	3.7 \pm 1.9**	11.5 \pm 4.2	2.1 \pm 0.9**

*: p<0.05; **: p<0.01

I risultati, riportati nella tabella, confermano la presenza a livello liquorale di un significativo deficit dell'attività di questi enzimi anche nei pazienti affetti da parkinsonismo con demenza; tale compromissione peraltro sembra interessare in maniera diversa PDD e DLB, suggerendo una diversa implicazione fisiopatologica del sistema lisosomiale nei due disordini.

DIFFICOLTA' DI GESTIONE DELLE SINDROMI EXTRAPIRAMIDALI CON COMORBIDITA' INTERNISTICA: STUDIO RETROSPETTIVO

K. S. Paulus, G. P. Sechi, P. Galistu, V. Agnetti

Centro dei Disturbi del Movimento, Istituto di Clinica Neurologica, Università degli Studi di Sassari

Lo stadio avanzato della Malattia di Parkinson (MP) è caratterizzato dalla comparsa di complicazioni motorie e non-motorie che in parte sono dovute alla progressione della malattia, ed in parte alla terapia dopaminergica orale.

Spesso la gestione del paziente parkinsoniano viene resa difficile per la presenza di comorbidità che possono essere ascritti alla complessa patologia neurologica, ma per la maggior parte sono dovute ad altre malattie.

Tra i pazienti con lunga storia di MP si riscontrano frequentemente ansia, depressione, disturbi del sonno, e complicazioni psichiatriche.

Le comorbidità internistiche, comprese quelle cardiocircolatorie, gastrointestinali, bronco-polmonari e genitourinarie, aumentano il disagio e la sofferenza dei pazienti, e contribuiscono a peggiorare ulteriormente la qualità di vita.

Inoltre, i trattamenti delle varie patologie possono interagire ed interferire con quello per la MP 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, invece altre malattie vengono annoverati tra i fattori di rischio dei parkinsonismi secondari, quali la cardiopatia ischemica, ipertensiva od aritmica, il diabete mellito, le dislipidemie e le tireopatie.

L'obiettivo del nostro studio retrospettivo è quello di stabilire la frequenza di altre patologie croniche che complicano la gestione neurofarmacologica e che contribuiscono a compromettere la qualità della vita di questi pazienti.

Lo studio si riferisce a 786 pazienti consecutivi rivoltisi al nostro Centro dei Disturbi del Movimento negli ultimi cinque anni, di cui, al momento della raccolta dei dati, 321 erano in terapia dopaminergica e dopaminoagonista per diagnosi di probabile o possibile MP idiopatica, parkinsonismi secondari, o parkinsonismi atipici.

Criteri di esclusione erano la presenza di tremore non parkinsoniano (essenziale, cerebellare, ecc.), l'assenza di terapia dopaminergica (paziente de novo da inquadrare, dubbia diagnosi, ecc.), ed accertamenti diagnostici in corso.

Di questi 321 pazienti, solo 49 (15%) non erano affetti da altre patologie e non assumevano altra terapia farmacologica al di fuori di quella antiparkinsoniana; tutti gli altri, 272 (85%), assumevano almeno una terapia oltre a quella antiparkinsoniana.

Il nostro studio conferma che il paziente affetto da MP necessita di essere gestito globalmente, cioè in un contesto neurologico-internistico-riabilitativo.

A questo proposito è indispensabile la formazione di un'équipe multidisciplinare che possa garantire una ottimale gestione medica e contribuire al raggiungimento di una adeguata qualità della vita della persona ammalata.

POLIMORFISMI DEL PROMOTORE DEL GENE DELL'ALFA-SINUCLEINA, ESPRESSIONE DI ALFA-SINUCLEINA SOLUBILE ED INSOLUBILE E PRODUZIONE DI RADICALI LIBERI: STUDIO IN LINFOMONOCITI DI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

¹A. Prigione, ²A. Galbussera, ¹B. Begni, ²L. Brighina, ¹S. Andreoni, ²R. Piolli,
^{1,2,3}C. Ferrarese

¹ Laboratorio di Neurobiologia, Dipartimento di Neuroscienze e Tecnologie Biomediche (DNTB), Università Milano-Bicocca

² Clinica Neurologica, Ospedale San Gerardo, Monza

³ Istituto Scientifico "E. Medea", Bosisio Parini

Introduzione e Scopo del Lavoro

In un recente studio epidemiologico internazionale in cui abbiamo partecipato come unità reclutante (GEO-PD), è stata evidenziata l'associazione di una sequenza ripetuta (REP1) della lunghezza di 263 coppie di basi (bp) all'interno del promotore del gene dell'alfa-sinucleina (αSN) con una maggiore suscettibilità a sviluppare malattia di Parkinson (PD) (Maraganore et al, JAMA, 2006).

Un possibile meccanismo ipotizzato per spiegare questo fenomeno potrebbe essere il legame tra il determinato polimorfismo ed un' aumentata produzione proteica di αSN con conseguente possibile squilibrio dei sistemi proteolitici e successiva aggregazione di αSN.

Dal momento che avevamo precedentemente osservato elevati livelli di stress ossidativo in linfomonociti (PBMCs), che esprimono un fenotipo dopaminergico, di pazienti affetti da PD rispetto a controlli sani (Prigione et al, Neurobio dis, 2006), nel presente studio ci siamo proposti di determinare nelle stesse cellule la possibile relazione tra polimorfismo genetico di REP1, espressione proteica di αSN e generazione di radicali liberi (ROS).

Materiali e Metodi

27 pazienti PD e 32 controlli sani di età e sesso comparabile sono stati reclutati nella Clinica Neurologica dell'Ospedale San Gerardo di Monza.

La distribuzione dei genotipi REP1 nei soggetti studiati, realizzata con real-time PCR, era rappresentativa della popolazione globale fornita per il precedente studio GEO-PD.

Dopo aver isolato i PBMCs, i livelli di ROS sono stati rilevati spettrofotometricamente e la concentrazione proteica di αSN solubile ed insolubile è stata quantificata tramite western blot ed ELISA.

Risultati

I livelli di αSN solubile ed insolubile nei PBMCs non hanno mostrato differenze significative tra il gruppo di pazienti PD e quello di controlli sani.

I livelli di αSN solubile, rappresentanti più del 90% del totale, sono stati poi confrontati con i dati del polimorfismo di REP1 ma non si è evidenziata alcuna correlazione.

Un incremento della produzione di ROS si è osservato nei PBMCs di pazienti PD (test t di Student, $p < 0.05$), confermando nostri precedenti dati.

Tuttavia, il polimorfismo di REP1 lungo 263bp associato a maggiore suscettibilità di malattia era significativamente correlato con elevati livelli di ROS in PBMCs (analisi ANOVA, $p = 0.0038$; Tukey's Multiple Comparison post-test: 259 vs. 261, $p > 0.05$; 259 vs. 263, $p < 0.05$; 261 vs. 263, $p < 0.01$).

Conclusion

La concentrazione di α SN in PBMCs di pazienti PD non può essere considerata come marker utile di malattia né sembra essere correlata con il polimorfismo del promotore del gene della α SN. Tuttavia, in PBMCs di soggetti portatori del genotipo di REP1 associato ad aumentata suscettibilità di sviluppare PD, si è osservata una incrementata produzione di radicali liberi statisticamente significativa.

Sono al momento in corso analisi per determinare i livelli di oligomeri di α SN che, pur facendo parte della frazione solubile, non sono quantificabili con i metodi standard di rilevazione proteica. Tali dati in un modello periferico con fenotipo dopaminergico, ci fanno ipotizzare che il meccanismo patogenetico della malattia di Parkinson possa prevedere l'innalzamento delle sostanze pro-ossidanti prima ancora che la aggregazione proteica di α SN abbia luogo.

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON: FOLLOW-UP A BREVE, MEDIO E LUNGO TERMINE DI 55 PAZIENTI

¹S. Ramat, ²F. Ammannati, ¹L. M. Raglione, ¹P. Marini, ⁴S. Molteni, ³M. Paganini,
⁵A. E. Scotto di Luzio, ²P. Mennonna, ¹S. Sorbi

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Clinica Neurologica I, AOUC, Firenze

² Unità Operativa Neurochirurgia I, AOUC, Firenze

³ Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Clinica Neurologica II, AOUC, Firenze

⁴ Medtronic Italia Divisione Neurologica

⁵ Unità Operativa Neurologia, Ospedale Misericordia e Dolce, Prato

Materiali e metodi

sono stati esaminati con uno studio prospettico 55 pazienti consecutivi affetti da malattia di Parkinson trattati con stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation: DBS) bilaterale del nucleo subtalamico (STN), selezionati secondo i criteri di inclusione internazionali.

I pazienti sono stati valutati prima della DBS, a distanza di sei mesi, diciotto mesi, quattro anni e sette anni dalla DBS, in condizioni di sospensione della terapia farmacologica (med off) e sotto l'effetto della terapia (med on); le valutazioni al follow-up sono state eseguite con lo stimolatore acceso (stim on).

Per la valutazione clinica si sono utilizzate le scale Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) nelle sue quattro sezioni e la scala Schwab & England (S-E).

E' stata inoltre paragonata la posologia dei farmaci antiparkinsoniani (Levodopa Equivalent Daily Dose: LEDD) assunta dai pazienti nei diversi momenti di follow-up rispetto alla fase pre-DBS. Undici pazienti non hanno completato lo studio: sette sono deceduti e quattro sono stati persi al follow-up.

Risultati

Il campione di pazienti ha un'età media di 60 anni (range 43-74) e una durata media di malattia pari a 13 anni (range 5-25) al momento della DBS.

Valutazione pre-DBS:

UPDRS I 2.4, UPDRS II med on 14.5, UPDRS II med off 25.2, UPDRS III med on 27, UPDRS III med off 56.2, UPDRS IV 9.8, S-E med on 60.1, S-E med off 32.3, LEDD 1457 mg/die.

Follow-up:

UPDRS I:

i punteggi non mostrano differenze statisticamente significative fra la baseline e tutti i momenti di follow-up. UPDRS II med on: miglioramento significativo ($p=0,001$) tra la baseline e i valori fino al follow-up di 4 anni, mentre nel follow-up successivo i punteggi sono paragonabili ai valori pre-DBS.

UPDRS II med off:

il miglioramento significativo tra i punteggi alla baseline e quelli al follow-up si mantiene fino al follow-up di 4 anni ($p=0,001$), mentre nel follow-up successivo non risulta più essere significativamente diverso dal punteggio iniziale pre-DBS. UPDRS III med on: miglioramento significativo tra i valori alla baseline e i valori dei follow-up fino a 4 anni ($p = 0,007$), con un trend di miglioramento nel successivo follow-up.

UPDRS III med off:

miglioramento significativo tra i punteggi alla baseline e i punteggi dei follow-up fino a 7 anni ($p = 0,001$).

UPDRS IV:

miglioramento significativo tra i punteggi della baseline e quelli ai diversi follow-up ($p < 0,0001$) fino a 7 anni.

S-E med on:

miglioramento significativo tra i valori pre-DBS e i valori fino al follow-up di 4 anni ($p = 0,0001$);
S-E med off: miglioramento significativo tra i valori pre-DBS e i valori fino al follow-up di 7 anni
($p = 0,0001$).

LEDD:

riduzione significativa tra i valori al baseline e i valori fino al follow-up dei 4 anni ($p = 0,0001$).

Conclusioni

la DBS del STN è una terapia efficace per una popolazione selezionata di pazienti affetti da malattia di Parkinson.

Il miglioramento della sintomatologia motoria e la riduzione di discinesie e fluttuazioni motorie, associati ad una maggiore autonomia nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, non soltanto sono evidenti nel follow-up a breve termine, ma si mantengono anche nel follow-up a medio e a lungo termine.

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA: LE COMPLICANZE IN UNA SERIE DI 350 PROCEDURE

¹D. Servello, ¹M. Sassi, ²C. Pacchetti, ²F. Mancini, ³S. Bastianello, ⁴M. Porta

1 Divisione di Neurochirurgia Funzionale, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano

2 Unità Operativa Disordini del Movimento, Istituto Mondino IRCCS, Pavia

3 Divisione di Neuroradiologia, Istituto Mondino IRCCS, Pavia

4 Divisione di Neurologia, Policlinico San Marco, Zingonia, Bergamo

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) è una procedura dimostratasi efficace e sicura nel trattamento di numerosi disordini del movimento per cui il trattamento farmacologico conservativo si sia dimostrato inefficace o abbia perso la sua originaria efficacia nel corso della storia clinica del paziente.

Nell'arco degli anni 1996-2007 sono stati trattati mono- (39) o bilateralmente (144), o con il posizionamento di quattro elettrodi (2), 185 pazienti con DBS per malattia di Parkinson (149), distonia (3), Sindrome di Tourette (25), epilessia e tremore essenziale o secondario a Sclerosi Multipla (8) dal primo Autore (DS) per un totale di 350 procedure.

Non sono state osservate correlazioni statisticamente significative tra l'incidenza delle diverse complicanze della DBS e le patologie trattate, né in relazione al target.

In particolare, la microregistrazione intraoperatoria non ha determinato un rischio procedurale aumentato, mentre è risultata statisticamente significativa la correlazione tra l'utilizzo della microregistrazione intraoperatoria ed un minor rischio di malposizionamento dell'elettrodo.

Verranno presentati in dettaglio i risultati dell'analisi statistica, confrontati con quanto riportato in Letteratura.

DISTURBI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI E COMPORTAMENTI RIPETITIVI IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

P. Solla, A. Cannas, G. Floris, L. Lavra, E. Marcia, G. Deiana, P. Tacconi, M. G. Marrosu

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Neurologiche, Sezione Neurologia, Università di Cagliari

Introduzione e Obiettivo

Sebbene i disturbi comportamentali nella malattia di Parkinson (MP) rappresentino una condizione comunemente descritta e riconosciuta sin dagli albori della terapia con levodopa, solo recentemente sono stati oggetto di particolare e nuovo interesse da parte della letteratura.

Recenti lavori, infatti, hanno apportato su questi pazienti nuove ed importanti informazioni cliniche, descrivendo una categoria di disturbi comprendente comportamenti ripetitivi ed impulsivi.

Tra tali disturbi, ancora scarsamente studiati, sono principalmente compresi: il punding, il gioco d'azzardo patologico, lo shopping compulsivo e l'ipersessualità.

Per poter meglio comprendere la prevalenza di questi disordini comportamentali nella MP, abbiamo studiato una popolazione di pazienti afferenti presso il nostro centro per i disordini del movimento.

Materiali e metodi

Sulla base dei criteri diagnostici attualmente utilizzati, è stato disegnato un breve questionario per rilevare la presenza di disturbi degli impulsi e comportamenti ripetitivi.

Sono stati arruolati 93 pazienti consecutivi, la cui diagnosi di MP è stata formulata sulla base dei criteri di Gelb.

Nessuno dei pazienti presentava un evidente deterioramento cognitivo, in accordo con i criteri diagnostici del DSM-IV.

I pazienti sono stati pienamente informati riguardo agli scopi dello studio ed è stato ottenuto il consenso.

Per ogni paziente è stata raccolta un'esauriente storia clinica comprendente:

- età all'esordio e durata di malattia,
- anni di terapia dopaminergica,
- tipo e dosaggio dei farmaci dopaminergici;
- score di disabilità motoria (Hoehn/Yahr; UPDRS-III);
- stato cognitivo (MMSE; Global Deterioration Scale),
- presenza di discinesie;
- presenza di disturbi psicotici e altri disturbi associati quali, ad esempio, la presenza di RBD.

Risultati

I 93 pazienti arruolati (54 maschi e 39 femmine) presentavano un'età attuale di $69 \pm 11,4$ (media \pm DS) con età di esordio della MP pari a $60,2 \pm 11,5$ e stage di Hoehn/Yahr pari a $3 \pm 0,8$. Al momento dello studio 90 pazienti assumevano terapia dopaminergica ed in questi pazienti gli anni di terapia erano compresi tra $6,8 \pm 5,2$ (range 6 mesi- 24 anni).

In nove pazienti (9.6%) è stata rilevata presenza di comportamenti ipersessuali (8 maschi/1 femmina), e quattro pazienti (4.3%) (1 maschio/3 femmine) presentavano punding.

Una paziente presentava shopping ed un paziente di sesso maschile gioco d'azzardo patologico.

Tra i 21 pazienti che presentavano complicanze motorie da trattamento dopaminergico,

quali discinesie, la frequenza di questi fenomeni è risultata aumentata, con 5 casi di ipersessualità, 2 casi di punding e l'unico caso di gioco d'azzardo patologico (Odds Ratio=3.71, IC 95%=1.09-12.67).

Conclusioni

I disturbi del controllo degli impulsi ed i comportamenti ripetitivi rappresentano una condizione tuttora sottovalutata nella gestione clinica del paziente parkinsoniano sotto terapia dopaminergica.

Il riconoscimento di una stretta relazione tra la terapia dopaminergica e l'estrinsecarsi di tali disturbi costituisce una ulteriore risorsa per il neurologo, che può stabilire una terapia più congrua per questi pazienti, più razionale ed ugualmente efficace sulla sintomatologia motoria.

BENEFICI MOTORI E NON-MOTORI DALLA STIMOLAZIONE DEL PPN: ANALISI DEL GAIT, RISCONTRI NEUROPSICOLOGICI E STUDIO PET

**¹A. Stefani, ²P. Mazzone, ⁴A. Peppe, ³D. Volterrani, ⁵L. Brusa, ¹S. Galati,
¹M. Pierantozzi, ³U. Bonuccelli, ^{1,4}P. Stanzione, ³R. Ceravolo**

1 Clinica Neurologica, Dip. Neuroscienze, Università di Roma Tor Vergata

2 Unità di Neurochirurgia Stereotassica e Funzionale, ASL RMC, Ospedale CTO, Roma

3 Dipartimento Neuroscienze, Università di Pisa, Italy

4 IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma

5 Ospedale S. Eugenio

La stimolazione a bassa frequenza (10-25 Hz) del nucleo peduncolopontino (PPN) ha fornito risultati incoraggianti sia in termini di assenza di eventi avversi, (Mazzone et al., Neuroreport, 2005) che di risposta clinica (miglioramento della qualità di vita con simultanea attivazione di PPN e STN -, Stefani et al., Brain 2007).

Di seguito riportiamo un follow-up ad 1 anno dei 6 pazienti impiantati, che include l'analisi del gait, lo studio delle prestazioni cognitive associate ed un protocollo PET di confronto tra le variazioni metaboliche durante PPN-DBS vs. PPN + STN-DBS.

In primis, abbiamo analizzato la marcia con un sistema opto-elettronico (SMART system, BTS Padova, Italy) che utilizza sei videocamere lungo un percorso di 8 metri, con il paziente marcato da 23 markers riflettenti (10 mm diametro) in accordo alla configurazione "Davis"; con una accuratezza < 0,5 mm.

Nei 4 pazienti che palesavano una marcata compromissione della marcia la PPN-DBS arrecava un beneficio significativo (ad esempio, riduzione della % di doppio appoggio, ed aumento dello swing).

Ciò conferma il potenziale effetto del PPN su segni scarsamente sensibili alla terapia farmacologica e sottolinea anche l'opportunità di una accurata selezione dei candidati.

Lo studio PET al ((18)F)2-fluoro-2-desossiglucosio veniva realizzato in tre giornate consecutive, sempre in condizione CAPIT.

Lo studio PET prevedeva un primo esame con DBS-OFF per entrambi i nuclei, un secondo con DBS-ON per entrambi i nuclei ed, infine, PPN-ON ed STN-OFF.

I dati PET, analizzati con SPM99 (implementato in MATLAB), mostrano che PPN-DBS produce una significativa attivazione delle regioni frontali; il risultato è specifico, perché significativo rispetto alla condizione OFF (e non modificato dalla additività con STN ad alta frequenza).

Di interesse risulta il fatto che i test neuro-psicologici, somministrati subito prima l'esecuzione dell'imaging attestano un peculiare miglioramento delle facoltà attentive, della working memory e della fluency verbale.

Sebbene il numero ridotto di pazienti (6) imponga cautela, i dati convalidano l'efficacia della PPN-DBS sia per segni motori che per sintomi non squisitamente motori.

L'assenza di deficit cognitivi (su tutti spicca il miglioramento della fluency verbale) suggerisce meccanismi non assimilabili alla tradizionale STN-DBS.

Ne conseguono due corollari:

1. Possibile impianto in PPN di quei pazienti già sottoposti a STN-DBS ma con declinante efficacia;
2. Ipotetica estensione della PPN-DBS a sindromi extrapiramidali ad oggi escluse dalla neurochirurgia funzionale (su tutte PSP e MSA).

ANALISI DEI VALORI DEL TRASFERIMENTO DI MAGNETIZZAZIONE IN PAZIENTI PARKINSONIANI A DIVERSI STADI MALATTIA

N. Tambasco, G.P. Pelliccioli, L. Pierguidi, P. Chiarini, C. Menichetti, P. Sarchielli, L. Parnetti, P. Calabresi, A. Rossi

*Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliera-Università di Perugia
Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera di Perugia*

Background e finalità dello studio

l'analisi mediante trasferimento di Magnetizzazione (MTR) ha permesso di evidenziare nella malattia di Parkinson (MP) modificazioni nella pars compacta (SNc), nucleo rosso (RN), nella sostanza bianca periventricolare (PWM) e nel ponte (1).

Sono state inoltre rilevate modificazioni anche nei parkinsonismi ma con un differente pattern di distribuzione rispetto alla MP (2).

Con il presente studio abbiamo voluto verificare la presenza di alterazioni sia in fase precoce che nelle fasi più avanzate di MP.

Metodi

sono stati inclusi 24 pazienti affetti da MP idiopatica e 8 controlli di pari età.

I pazienti sono stati divisi in gruppi a seconda del livello di gravità:

8 con MP lieve (H&Y = 1-1.5) (IPD1),

8 con MP moderata senza discinesie (IPD2) (H&Y = 2-4) e

8 con MP moderata-avanzata con discinesie (IPD2).

Tutti i pazienti sono stati testati con UPDRS, H&Y Scale e MMSE.

Il protocollo MRI prevedeva una RM 1.5 T system e l'utilizzo di sequenze T1-w (FSE), PD-w e T2-w (SE).

Sono state utilizzate due sequenze addizionali con e senza saturazione dell'impulso.

Le ROIs sono state poste, bilateralmente, in SNc, substantia nigra pars reticulata (SNr), RN, centum semiovalis, ponte, talamo, nuclei della base, sostanza bianca periventricolare, frontale, parietale e occipitale.

La percentuale di magnetizzazione è stata calcolata tramite la formula: $MTR = (M_0Ms) / M_0 \cdot 100$, dove Ms and M_0 indicano l'intensità media di segnale con e senza saturazione dell'impulso rispettivamente.

Risultati

tra i vari gruppi sono state rilevate differenze significative nei valori di MTR.

In particolare, è stata rilevata una riduzione dei valori di MTR nella SNc, ponte, PWM nel gruppo IPD1, nella SNc, RN, ponte, PWM e centro semiovale nel gruppo IPD2, e, infine, nella SNc, nella SNr, nel RN, nel talamo, PWM, centro semiovale, sostanza bianca frontale e parietale nel gruppo IPD2.

Conclusioni

l'analisi dei valori di MTR ha mostrato un pattern distinto sia in fase precoce che moderata-avanzata distinguendo fra pazienti stabili e discinetici.

Il nostro studio mediante neuroimaging rappresenta una conferma all'evidenza della progressione del danno cerebrale conseguente a modificazione del tessuto e alla perdita cellulare cerebrale nella malattia di Parkinson.

CARATTERISTICHE CLINICHE E RADIOLOGICHE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON CHE HANNO SVILUPPATO UNA SINDROME DI PISA

1^a, 3 **C. Tassorelli**, 2 **A. Furnari**, 1^a, 3 **S. Buscone**, 1^b **C. Pacchetti**, 1^a **M. Bartolo**,
1^b **R. Zangaglia**, 1^c **A. Pichiecchio**, 1^c **G. Maccabelli**, 1, 4 **G. Nappi**, 1^a, 3 **G. Sandrini**

1^a *Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson, IRCCS C. Mondino, Pavia (1° Unità di Riabilitazione Neurologica)*

1^b *Unità Parkinson e Disordini del Movimento*

1^c *Unità di Neuroradiologia*

2 *IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo", Messina*

3 *Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Pavia*

4 *Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza"*

Le anomalie posturali rappresentano una peculiarità della malattia di Parkinson (MP). Camptocormia, scoliosi, flessione anteriore del collo (conosciuto come "antecollis") sono stati abbondantemente descritti.

Pochi sono invece gli studi condotti sulla Sindrome di Pisa (PS), termine coniato per la prima volta da Ekbohm e coll. (1972) per descrivere una flessione laterale tonica associata ad una leggera rotazione del tronco sul piano sagittale ed il cui sviluppo è stato comunemente associato ad un prolungato trattamento con farmaci antipsicotici.

Solo recentemente, tale condizione è stata descritta in casi isolati di pazienti affetti da MP non sottoposti a trattamento farmacologico.

In questo studio abbiamo fornito una descrizione più dettagliata delle caratteristiche cliniche e radiologiche dei pazienti affetti da MP che hanno sviluppato una PS.

Sono stati reclutati venti pazienti affetti da malattia di Parkinson, in accordo ai criteri diagnostici U.K Parkinson's Disease Society Brain Bank, con malattia ad esordio asimmetrico e che presentavano una flessione laterale del tronco sul piano sagittale.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un'attenta valutazione clinica, ad una tomografia computerizzata (TC) del rachide e dei muscoli paravertebrali, ad un'elettromiografia (EMG) del muscolo multifido (MF), del lunghissimo del dorso (LD) e, in alcuni casi, dell'ileopsoas (IP) e, infine, alla radiografia della colonna vertebrale.

Tutti i soggetti reclutati nello studio presentavano una flessione laterale del tronco, associata, in 17 di essi, ad una leggera rotazione del rachide, configurando pertanto il quadro completo della PS.

I dati TC, unitamente a quelli EMGrafici, hanno messo in evidenza un'ipotrofia muscolare asimmetrica con il lato ipotrofico corrispondente al lato della deviazione e controlaterale al lato di prevalenza della sintomatologia parkinsoniana.

Un altro dato rilevante è stato il prevalente interessamento dei muscoli MF e LD, mentre l'IP risultava interessato in minore misura.

A carico dei muscoli interessati è stata evidenziata un'involuzione fibrosa in sede toraco-lombare, con un gradiente cranio-caudale per un maggiore interessamento a livello lombare.

I dati sopradescritti rappresentano la prima descrizione clinica e strumentale su una casistica piuttosto ampia di soggetti con MP che hanno sviluppato una PS.

Saranno necessari ulteriori approfondimenti diagnostici (RMN, biopsia muscolare) per giungere ad interpretazione patogenetica circostanziata di tale sindrome (distonia, atrofia da non uso?).

Ciononostante, i risultati descritti sottolineano l'importanza di ricercare il fenomeno fin dal suo esordio, allo scopo di attivare precocemente le procedure riabilitative e farmacologiche atte a contrastare la degenerazione dei muscoli erettori del tronco.

ANOMALIE SENSORIALI SUBCLINICHE IN ETEROZIGOTI PINK1 ASINTOMATICI

^{1,8}M. Tinazzi, ^{2,3}E. M. Valente ¹M. Gambarin, ⁴A. R. Bentivoglio, ⁴T. Ialongo, ⁵A. Albanese, ⁶P. Barone, ⁶M. T. Pellecchia, ^{2,7}F. Brancati, ⁸G. Moretto, ¹A. Fiaschi, ¹M. Florio

- 1 *Department of Neurological and Vision Sciences, Section of Rehabilitative Neurology, University of Verona, Via Casorati 43, Verona, Italy*
- 2 *IRCCS CSS, Mendel Institute, Viale Regina Margherita 26, Rome, Italy*
- 3 *Operative Unit of Pediatric Genetics and Immunology, Department of Medical and Surgical Pediatric Sciences, University of Messina, Viale Gazzi, Messina, Italy*
- 4 *Institute of Neurology, Catholic University, Largo Gemelli 8, Rome, Italy*
- 5 *IRCCS National Neurological Institute Carlo Besta, Via Celoria 11, Milan, Italy*
- 6 *Department of Neurological Sciences, University Federico II, Corso Umberto I, Naples, Italy*
- 7 *CeSI, Aging Research Centre, and Department of Biomedical Sciences, G. d'Annunzio University Foundation, Via dei Vestini 31, Chieti, Italy*
- 8 *Neurology Unit, Borgo Trento Hospital, Piazzale Stefani 1, Verona, Italy*

Mutazioni genetiche PINK1 rappresentano una causa di parkinsonismo autosomico recessivo. Mentre mutazioni omozigoti PINK1 causano inequivocabilmente l'insorgenza di malattia di Parkinson, il ruolo di singole mutazioni eterozigoti è ancora ampiamente dibattuto. Un'ipotesi attualmente avanzata è che queste mutazioni rappresentino un fattore di rischio per sviluppare parkinsonismo, contribuendo alla degenerazione cellulare a livello della substantia nigra.

Questa struttura sottocorticale sembra avere un ruolo importante non solo in funzioni motorie, ma anche in funzioni di tipo cognitivo-sensoriale, come l'elaborazione temporale di stimoli sensoriali.

Partendo da queste evidenze, abbiamo voluto indagare se la presenza della mutazione genetica PINK1 fosse associata ad alterazioni sensoriali subcliniche.

A questo scopo abbiamo applicato il metodo psicofisico di discriminazione temporale di stimoli tattili, visivi e visuo-tattili in pazienti PINK1 omozigoti ed eterozigoti, in portatori PINK1 eterozigoti asintomatici e in soggetti di controllo sani.

Partendo da due stimoli simultanei, l'intervallo temporale tra essi veniva aumentato ad ogni stimolazione secondo il metodo dei limiti ascendente.

Il compito del soggetto era di riferire se percepiva gli stimoli come sincroni o asincroni.

Abbiamo misurato la soglia di discriminazione temporale (TDT), definita come il più breve intervallo tra due stimoli al quale i soggetti li percepisce come temporalmente separati.

Abbiamo inoltre valutato il giudizio di ordine temporale (TOJ), definito come il più intervallo al quale il soggetto riconosce correttamente quale stimolo compare per primo.

I risultati hanno mostrato valori medi di TDT e TOJ maggiori nei portatori della mutazione PINK1, sia sintomatici che asintomatici, rispetto ai soggetti di controllo ($p < 0.001$).

Questo dato suggerisce che in soggetti clinicamente non affetti, la sola presenza della mutazione eterozigote PINK1 è sufficiente a determinare alterazioni sensoriali che possono essere svelate applicando un test psicofisico.

Queste alterazioni di elaborazione temporale potrebbero essere considerate come segni subclinici di disturbo, almeno per quanto riguarda i parkinsonismi di tipo PINK1.

EFFICACIA DELLA TOSSINA BOTULINICA NEL TRATTAMENTO DELLA DISFAGIA NELLE SINDROMI PARKINSONIANE

1a E. Alfonsi, 1b C. Pacchetti, 1a A. Lozza, 1a C. Biancardi, 1a F. Casoni, 1b R. Zangaglia, 1b S. Cristina, 1b M. Glorioso, 1,2 G. Nappi

1 *Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson (CRIMP)
IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia*

1a *Lab. Riflessi troncoencefalici e Spinali*

1b *Unità Parkinson e Disordini del Movimento)*

2 *Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università La Sapienza Roma*

Qualche anno fa è stato segnalato in Letteratura il trattamento della disfagia nella malattia di Parkinson con tossina botulinica.

Tale trattamento è giustificato dal fatto che la causa della disfagia dei pazienti con malattia di Parkinson è stata identificata nell'ipertonìa dello sfintere esofageo superiore.

L'inoculo di tossina botulinica in tale sede potrebbe, pertanto, migliorare significativamente la deglutizione in tali pazienti.

Recentemente abbiamo allestito un nuovo metodo elettrofisiologico di valutazione della deglutizione oro-faringea che ha permesso d'identificare con precisione i meccanismi che sono all'origine dei disturbi disfagici in differenti sindromi parkinsoniane: malattia di Parkinson, paralisi sopranucleare progressiva ed atrofia multisistemica (variante parkinsoniana).

Mediante tale indagine è stato dimostrato che esistono differenti alterazioni nella deglutizione oro - faringea potenzialmente responsabili della disfagia di tali pazienti.

Il meccanismo più frequentemente responsabile dei disturbi disfagici è rappresentato dall'ipertonìa dello sfintere esofageo superiore in sindromi parkinsoniane quali la paralisi sopranucleare progressiva e l'atrofia multisistemica (variante parkinsoniana), mentre il ritardo fra l'inizio dell'attività propulsiva della muscolatura submentale/ sopraiodea e l'inizio dell'elevazione delle strutture faringo - laringee, rappresentano il meccanismo tipico dei disturbi della deglutizione dei pazienti con malattia di Parkinson.

In questi ultimi pazienti, solo nelle fasi più avanzate della malattia, compaiono alterazioni disfagiche legate all'ipertono dello sfintere esofageo superiore.

Pertanto, basandoci sulla valutazione elettrofisiologica della deglutizione orofaringea di piccoli volumi di liquido, abbiamo potuto identificare quali pazienti disfagici affetti da una delle forme di parkinsonismo sovra elencate potessero trarre potenziale beneficio dal trattamento con tossina botulinica nello sfintere esofageo superiore.

In tali pazienti è stata inoculata tossina botulinica tipo Botox alla dose compresa fra 7.5 e 10 U nel muscolo cricofaringeo di un lato (porzione principale dello sfintere esofageo superiore).

Ad 1 - 2 mesi di distanza dall'inoculo la valutazione clinica ed elettrofisiologica di controllo ha mostrato l'efficacia del trattamento in circa il 60 % dei soggetti trattati, distribuiti in maniera omogenea all'interno delle 3 sindromi parkinsoniane considerate.

Lo studio mostra l'importanza di una valutazione, sostanzialmente non invasiva ed a basso costo, quale il test elettrofisiologico della deglutizione oro - faringea, nell'identificare i pazienti con sindrome parkinsoniana che sono potenzialmente responsivi al trattamento con tossina botulinica.

Inoltre i risultati dello studio sembrano indicare una buona efficacia della terapia con tossina botulinica nei pazienti selezionati.

MINI - MENTAL PARKINSON E SCOPA - COG: VALIDAZIONE DI DUE STRUMENTI PER LO SCREENING COGNITIVO DEL PAZIENTE PARKINSONIANO

¹I.M. Appollonio, ¹V. Isella, ¹C. Mapelli, ¹N. Morielli, ²G. Pezzoli, ²A. Antonini, ²C. Siri, ²D. De Gaspari, ³M. Vegliante, ³F. Piamarta, ³F. Grassi, ⁴L. Picchi, ⁴A. Napolitano, ⁴M. Vista, ⁵B. Nucciarone, ⁵U. Bonuccelli

1 Clinica Neurologica, Ospedale S. Gerardo, Monza, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Milano Bicocca

2 Centro Parkinson, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

3 Divisione di Neurologia, Ospedale G. Salvini, Garbagnate (MI)

4 Divisione di Neurologia, Ospedale Campo di Marte, Lucca

5 Clinica Neurologica, Ospedale Versilia, Viareggio, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

Il MMSE, orientato sulla demenza di Alzheimer, appare inadatto allo screening del deterioramento associato alle patologie extrapiramidali, ove prevalgono i deficit disesecutivi e visuo-spaziali.

Nel presente studio sono stati validati due nuovi test brevi, il Mini - Mental Parkinson (MMPK) e lo SCOPA - Cog, in una popolazione di soggetti con Malattia di Parkinson (MP), utilizzando come gold standard la Mattis Dementia Rating Scale (MDRS).

Entrambi gli strumenti comprendono item multipli che valutano, in particolare, le funzioni esecutive e visuo - spaziali, oltre che quelle di orientamento, attentive e mnesiche.

Il punteggio del MMPK va da 0 a 32 e la durata di somministrazione è di 10 minuti; per lo SCOPA - Cog il punteggio va da 0 a 43 e la somministrazione dura circa 20 minuti (a punteggio minore corrisponde sempre maggiore compromissione cognitiva).

Il campione di studio è risultato composto da 94 soggetti, 53 maschi e 41 femmine, con età media di 69.8 aa \pm 8.2 e scolarità media di 8.0 aa \pm 4.0, tutti rispondenti ai criteri di Gelb per MP idiopatica, e con anamnesi negativa per disturbi psichiatrici maggiori.

La durata media di malattia era di 6.4 aa \pm 4.4 e il punteggio motorio medio all'UPDRS di 20.3 \pm 11.3.

Sulla base dello score raggiunto alla DRS, sono stati identificati 39 soggetti (41.5%) cognitivamente integri, 26 (27.6%) affetti da Mild Cognitive Impairment (MCI) e 29 (30.9%) dementi lievi - moderati.

Dal punto di vista socio - demografico e clinico, gli MP dementi e gli MCI erano più anziani degli MP integri e i dementi meno scolarizzati e più compromessi, dal punto di vista motorio, sia degli MCI che dei normali.

Come atteso, i dementi ottenevano il punteggio medio peggiore alla MDRS, i cognitivamente integri il migliore, gli MCI un valore intermedio, con differenze statisticamente significative. Per i test sperimentali, lo score medio ottenuto sia al MMSE che al MMPK dagli MP dementi (23.3 \pm 3.4 e 22.0 \pm 5.5, rispettivamente) e dagli MCI (26.0 \pm 1.7, 27.5 \pm 2.9) era significativamente peggiore di quello degli MP integri (27.0 \pm 1.8, 28.5 \pm 2.2; p= 0.000 per entrambi i confronti), mentre le differenze nel punteggio allo SCOPA - Cog erano statisticamente significative tra tutti i tre sottogruppi (p= 0.000), con un decremento della prestazione dai parkinsoniani normali (25.2 \pm 4.0), agli MCI (21.2 \pm 4.6), ai dementi (13.7 \pm 4.8).

L'analisi tramite curve ROC ha mostrato una capacità discriminativa tra parkinsoniani integri e dementi elevata e superiore a quella del MMSE (AUC: 0.84; 95% CI 0.75 to 0.93) per lo SCOPA - Cog (AUC= 0.98; 95% CI 0.96 to 1.0) e analoga a quella del MMSE per il MMPK (0.89; 95% CI 0.81 to 0.98).

La capacità discriminativa tra normali e MCI era modesta e sovrapponibile a quella del MMSE (0.64; 95% CI 0.51 to 0.78) sia per il MMPK (0.58; 95% CI 0.43 to 0.72) che per lo SCOPA - Cog (0.73; 95% CI 0.61 to 0.86).

Lo SCOPA - Cog ha mostrato i massimi valori di sensibilità (100%) e specificità (79.3%) nel classificare i parkinsoniani cognitivamente integri e dementi, proponendosi come ottimo test di screening per la demenza associata alla MP.

DUE CASI DI TREMORE DI HOLMES NON RESPONSIVI ALLA TERAPIA DOPAMINERGICA CON ALTERAZIONE DEL SISTEMA DOPAMINERGICO NIGRO - STRIALE DIMOSTRATO CON SPECT CON FP - CIT

1,2F. Baldacci, 1A. Nuti, 1,2C. Berti, 1,2C. Logi, 1M. Poletti, 1C. Lucetti, 1P. Del Dotto, 1,2U. Bonuccelli

1 U.O.C. Neurologia, Ospedale Versilia - Camaiore (LU)

2 Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

Il tremore di Holmes è un tremore sintomatico a bassa frequenza (< 4.5 Hz) che interessa soprattutto la regione prossimale degli arti ed è quasi sempre dovuto a lesioni che interessano mesencefalo, talamo o cervelletto.

Un importante coinvolgimento del sistema dopaminergico nigro - striatale è implicato nella sua patogenesi.

Descriviamo due casi di pazienti con tremore di Holmes e alterazione del circuito dopaminergico nigro - striatale.

Il primo caso è un paziente maschio di 30 anni con pregresso trauma cranico associato a lesione emorragica della regione mesencefalica postero - laterale sinistra.

Il secondo è una donna di 40 anni affetta da HIV complicatasi con una neurotoxoplasmosi che ha determinato una lesione a livello del tegmento mesencefalico destro.

In entrambi i casi è stata effettuata una SPECT con FP - CIT che ha mostrato una riduzione della captazione unilaterale a carico del caudato sinistro e caudato - putamen di destra, rispettivamente.

La risposta in acuto alla somministrazione di levodopa (250 mg) e apomorfina (50 mcg/Kg) non ha determinato alcun miglioramento della sintomatologia tremorigena.

Inoltre è stato impostato un trattamento farmacologico in cronico con levodopa (1000 mg/die) per tre mesi e ropinirolo (5 mg t.i.d) per i tre mesi successivi senza beneficio clinico.

Un danno a carico del sistema dopaminergico nigro - striatale può contribuire all'insorgenza di un tremore di Holmes ma questi dati suggeriscono che anche altri sistemi neurotrasmettitoriali sono coinvolti nel determinarne la patogenesi.

IL BRIVIDO DELLA GUIDA PERICOLOSA IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON: UN'ULTERIORE ALTERAZIONE DEL COMPORTAMENTO NELL'AMBITO DELLA SINDROME DA DISREGOLAZIONE DOPAMINERGICA ?

1M. Baratti, 2M. Avanzi, 3S. Cabrini, 2E. Uber, 2F. Bonfà

1 Unità Operativa di Neurologia, Ospedale di Carpi, AUSL di Modena

2 SERT, Ospedale di Cortemaggiore, AUSL di Piacenza;

3 Dipartimento di Psicologia, Università di Bologna

La malattia di Parkinson (PD) determina progressiva modificazione dell'abilità motoria e possibili alterazioni delle funzioni cognitive: condizioni che rendono pericolosa la guida di un automezzo.

Sebbene la bradicinesia e l'aumento dei tempi di reazione agli stimoli costituiscano gli elementi salienti nella difficoltà di guida, specie negli stadi più avanzati della PD, altri fattori giocano un ruolo importante, anche nei primi stadi di malattia: il coinvolgimento patologico del controllo attentivo, della working memory, delle funzioni esecutive, dell'abilità visuo-spaziale.

Tuttavia, gli incidenti automobilistici, capitati a pazienti affetti da PD, sono stati posti in relazione ad attacchi di sonno causati, principalmente, dalla terapia con dopaminoagonisti. Inoltre, molti studi asseriscono che la severità della malattia ed il dosaggio dei farmaci anti-parkinsoniani non sono in correlazione con l'abilità di guida.

In qualche occasione, il dosaggio prescritto dei farmaci non è stato rispettato dai pazienti.

Riportiamo 2 casi di pazienti affetti da PD, che, dopo alcuni anni di terapia dopaminergica (Pergolide in associazione con L - Dopa), hanno presentato "una ricerca del rischio" alla guida dell'auto, e conseguenti gravi e ripetuti incidenti, con l'aumento del dosaggio dei farmaci, per automedicazione.

La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo neuropsichiatrico, denominato anche Hedonistic Homeostatic Dysregulation (HHD), che colpisce un ridotto numero di pazienti con PD.

Fra i criteri diagnostici di questa sindrome, i più significativi sono l'uso di dosi superiori a quelle necessarie e la comparsa di astinenza ai tentativi di sospensione.

Le manifestazioni cliniche riguardano, in particolare, le alterazioni del comportamento: ipersessualità, punding, shopping compulsivo, disordini dell'alimentazione, gioco d'azzardo patologico.

La dopamina ha assunto un ruolo importante nella comprensione del fenomeno dell'addiction: significativo il legame con il sistema di gratificazione dell'encefalo.

La ricerca dell'alta velocità alla guida di autoveicoli è stato frequentemente osservato nelle addiction da droghe, come emerge da studi di settore, nell'ambito dei Servizi per le Tossicodipendenze.

A nostra conoscenza, la descrizione di questi casi rappresenta la prima segnalazione di un possibile, nuovo fenomeno di alterazione del comportamento, di tipo compulsivo, nell'ambito della DDS.

La ricerca del rischio e la guida pericolosa, nella terapia sostitutiva dopaminergica dei pazienti con PD, possono costituire una potenziale comorbidità.

Probabilmente, allo stato attuale, tale condizione non è stata sufficientemente considerata: ulteriori studi sono da proporre.

La qualità della vita dei pazienti affetti da PD è maggiormente compromessa da sintomi non - motori che da quelli, classici, motori.

Nei casi riportati, la collaborazione tra il paziente, il caregiver ed il medico è di assoluta importanza, dal momento che, alla base, sono posti i problemi di non - compliance e di abuso dei farmaci.

DELIRIUM O CONFUSIONE MENTALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

M. Baratti

Responsabile Modulo "Malattia di Parkinson e Disturbi del Movimento" U.O. Neurologia, Ospedale Ramazzini, Carpi, AUSL Modena

"La sindrome confusionale o confusione mentale è un quadro clinico che presenta la propria unità nella sua semeiologia".

Probabilmente, per il fatto che sono tuttora controversi il ruolo e la definizione dei sintomi costitutivi di tale sindrome, soprattutto per quanto riguarda i disturbi dello stato di coscienza o di vigilanza, si hanno spesso sovrapposizioni o contraddizioni di accezione del termine "confusione mentale": viene utilizzato in modo differente dagli Psichiatri o dai Neurologi; nella terminologia inglese si usa la parola delirium, in quella francese confusione o soggetto confuso.

Infatti, la sindrome confusionale viene inserita, erroneamente, nei testi o negli articoli fra le "psicosi": merita, invece, una sua precisa autonomia, proprio e soprattutto per le molteplici cause che la sottendono, per la necessità di una diagnostica differenziale, per l'indispensabilità di un ricovero (anche se, il più delle volte, si manifesta, per la prima volta, proprio in occasione di una istituzionalizzazione).

Sarà presentato uno studio preliminare condotto sull'incidenza del delirium nel Reparto Ortopedico dell'Ospedale di Carpi.

Tuttavia, prima di commentare i risultati ottenuti, sarà indispensabile puntualizzare brevemente, data la scarsa letteratura sull'argomento, alcuni argomenti inerenti il delirium:

- la corretta definizione,
- l'epidemiologia,
- le cause,
- il quadro clinico e le forme cliniche,
- il management del paziente confuso,
- la terapia.

VALIDAZIONE ITALIANA DELLA SCALA SNAITH HAMILTON PLEASURE SCALE: RISULTATI DALLO STUDIO PRIAMO

¹P. Barone, ¹G. Santangelo, ²L. Morgante, ²R. Savica, ³R. Marconi, ³A. Spampani,
⁴A. Antonini, ⁴D. De Gaspari, ⁵D. Ottaviani, ⁵D. Tiple

¹ University Federico II, Naples, Italy

² Policlinico G. Martino, University of Messina, Italy

³ Misericordia Hospital, Grosseto, Italy

⁴ Parkinson Institute, Milano, Italy

⁵ La Sapienza University, Roma, Italy

Obiettivo

Nell'ambito dello studio PRIAMO, sono state testate la validità e l'affidabilità della versione italiana della scala SHAPS (Snaith - Hamilton Pleasure Scale) in una popolazione di soggetti affetti da Malattia di Parkinson (PD).

Introduzione

L'anedonia è la scarsa capacità di provare piacere e coinvolge tutte o alcune fonti del piacere, quali l'appetito per il cibo, il sesso, le interazioni sociali, la stimolazione sensoriale, ecc. L'anedonia è ritenuta uno dei sintomi chiave della depressione. Recenti studi hanno inoltre mostrato che tale sintomo è riscontrato nei pazienti affetti da PD con una prevalenza del 40%.

Metodi

La versione italiana, validata linguisticamente, della SHAPS è stata somministrata a un campione di 68 pazienti con PD > di 18 anni, con MMSE > 24, diagnosi di "depressione maggiore" secondo il DSM - IV - TR.

In questo gruppo di soggetti state inoltre valutate la consistenza interna e la convergent validity, per la quale i soggetti con PD depressi hanno compilato anche la scala di Chapman per l'anedonia (PAS).

Al fine di valutare la validità discriminante, sono stati arruolati due campioni di controllo, uno composto da 72 pazienti con PD non depressi, l'altro da 64 individui sani (senza né PD né depressione).

Sugli individui sani è stata valutata la test - retest reliability, risomministrando la scala dopo 10 giorni.

Le analisi sono state effettuate calcolando lo score totale della SHAPS, che varia tra 0 e 14. Inoltre specifiche analisi sono state condotte a livello dei singoli items.

Risultati

La correlazione tra l'item 4 della SHAPS (piacere nel mangiare il proprio piatto preferito) e dominio del cibo della PAS è risultata pari a 0.357 ($p = 0.0028$).

Il gruppo dei soggetti con PD depressi aveva uno score medio della SHAPS di 1.99 (SD = 1.86), mentre i soggetti con PD non depressi era di 1.35 (SD = 1.31) e per i controlli sani di 0.86 (SD = 1.27) (p (T test PD depressi Vs Sani) < 0.001; p (T test PD depressi Vs PD non depressi) = 0.02; p (T test PD non depressi Vs Sani) = 0.03).

Per quanto riguarda il test - retest, il coefficiente di correlazione tra le 2 misure è risultato 0.646 ($p < .0001$) nel gruppo dei controlli sani.

Infine il coefficiente di Cronbach, misura dell'internal consistency, è risultato pari a 0.61.

Conclusione

Con questo lavoro la scala SHAPS è stata validata in italiano in una popolazione di soggetti affetti da PD.

In generale, la scala ha dimostrato una correlazione con il gold standard (PAS) e una discreta stabilità a breve termine.

Inoltre si è dimostrata in grado di discriminare tra gruppi diversi di soggetti, seppure, in termini assoluti, il livello di anedonia riscontrato nel campione non è molto elevato.

IL LITIO PROMUOVE BIOGENESI MITOCONDRIALE IN UN MODELLO DI TOPO TRANSGENICO DI SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

¹A. Bartalucci, ¹P. Lenzi, ¹G. Lazzeri, ¹G. Mauceli, ²C. Isidoro, ³P. Longone, ⁴S. Ruggieri, ¹A. Paparelli, ^{1,4}F. Fornai

¹ Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

² Dipartimento di Scienze Mediche, Università "Avogadro", Novara

³ I.R.C.C.S. Santa Lucia, Roma

⁴ I.R.C.C.S. I.N.M. Neuromed, Pozzilli (IS)

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una grave malattia neurodegenerativa che porta a morte entro 3 - 5 anni dal momento della diagnosi.

Attualmente non esiste alcuna terapia efficace.

La causa della sclerosi laterale amiotrofica (SLA) rimane sconosciuta, nonostante vari meccanismi sembrano contribuire a promuovere la perdita cellulare.

Con il presente studio viene dimostrato per la prima volta che un deficit nella via autofagica può rappresentare il principale meccanismo responsabile della morte cellulare nella SLA.

Inoltre, abbiamo visto che basse dosi giornaliere di litio hanno effetti protettivi che consistono sia in un aumento dell'autofagia sia in una stimolazione della biogenesi mitocondriale.

In particolare, l'analisi ultrastrutturale del midollo spinale di topi transgenici G93A⁺ affetti da SLA rivela che la morte cellulare avviene in assenza di condensazione della cromatina, mentre i motoneuroni vanno incontro a una progressiva vacuolizzazione i cui stadi iniziali appaiono caratterizzati da alterazioni mitocondriali e depositi di α -sinucleina.

In contrasto, la somministrazione di litio ha prodotto un significativo aumento nell'espressione di antigeni specifici dell'autofagia e ha indotto la formazione di nuovi mitocondri, che appaiono piccoli e intatti, contrastando così il lento turnover dei mitocondri danneggiati e ripristinando i livelli normali di α -sinucleina.

Gli effetti del litio sui mitocondri sono stati studiati anche in linee cellulari SH - SY5Y, dove è stato dimostrato che l'esposizione al litio induce un significativo aumento nell'uptake mitocondriale del colorante specifico mitotracker.

Questi dati dimostrano che il litio è in grado di ridurre la morte cellulare sia in vivo che in vitro.

Il meccanismo potenzialmente coinvolto è l'induzione dell'autofagia.

La nostra ipotesi è che questo effetto sia prodotto da due diverse azioni del litio, indipendenti l'una dall'altra, che consistono in un aumento della biogenesi mitocondriale, accompagnato dall'"up-regulation" della via autofagica.

RIFLESSI TRIGEMINO-CERVICALI NELLA PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA: EVIDENZE PRELIMINARI PER UN POSSIBILE RUOLO DIAGNOSTICO

1^a **M. Bartolo**, 2^a **M. Serrao**, 1^a **A. Perrotta**, 1^a **C. Tassorelli**, 1^b **C. Pacchetti**, 1^b **R. Zangaglia**, 2,3 **F. Pierelli**, 1^a **G. Sandrini**, 1,3 **G. Nappi**

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

1^a UC Neurologia riabilitativa,

1^b Unità Parkinson e Disordini del Movimento,

IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia

2 Unità di Riabilitazione, ICOT - Polo Pontino, Università di Roma "La Sapienza", Roma

3 Dipartimento di Neurologia ed Otorinolaringoiatria, Università La Sapienza, Roma

La Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP) rappresenta dopo la malattia di Parkinson (MP) la più comune sindrome neurodegenerativa, in cui bradicinesia e rigidità costituiscono le caratteristiche principali.

Studi anatomopatologici hanno evidenziato sia nella malattia di Parkinson che nella Paralisi Sopranucleare Progressiva, numerose anomalie caratteristiche nel sistema nervoso centrale, coinvolgenti in particolar modo il tronco dell'encefalo.

Tali evidenze tipicamente si correlano alle principali caratteristiche cliniche della patologia.

Numerose tecniche neurofisiologiche sono state utilizzate per mettere in evidenza differenze tra la PSP, la MP e le altre sindromi parkinsoniane.

Tra queste l'elettrooculografia, lo studio delle risposte startle, il blink reflex, i riflessi faciali.

Tuttavia, l'impiego diagnostico di tali metodiche e la loro applicabilità nella routine clinica rimane pressoché incerto.

Tra le diverse metodiche, ancora poco studiate nelle sindromi extrapiramidali, vi sono i riflessi trigemino - cervicali.

I riflessi trigeminocervicali (TCRs) sono risposte multisinaptiche derivabili dai muscoli del collo che indagano un ampio tratto del tronco dell'encefalo.

Da un punto di vista funzionale, i TCRs potrebbero essere considerati come la controparte elettrofisiologica dei riflessi di retrazione del capo (Head retraction reflexes, HRR) che rappresentano risposte di difesa del capo a stimoli nocicettivi esterni.

In questo studio pilota, i riflessi trigemino - cervicali sono stati registrati in 10 soggetti (5M, 5F) affetti da PSP, in 10 pazienti (5M, 5F) affetti da MP idiopatica.

I risultati sono stati poi confrontati con i dati ottenuti da 10 soggetti sani di controllo.

I TCRs risultavano assenti (100% dei trials) in 9/10 pazienti affetti da PSP. In 1/10 pazienti affetti da PSP i TCRs risultavano elicettabili ma comunque solo in percentuale ridotta (persistenza < 40% dei trials).

Nei pazienti affetti da PD, i TCRs erano presenti, con valori di latenza ed area, significativamente maggiori rispetto ai controlli.

Alla luce di questi risultati preliminari, i TCRs sembrano rappresentare un valido test per l'individuazione di soggetti affetti da PSP.

Ulteriori studi su popolazioni più ampie di pazienti, includenti anche le altre sindromi parkinsoniane (atrofia multisistemica, degenerazione corticobasale), saranno necessari per stabilire il possibile ruolo diagnostico-clinico del test.

VALUTAZIONE IN VITRO DEL RUOLO DELL'ALFA - SINUCLEINA NEL PROCESSO DI MORTE CELLULARE PER APOPTOSI

C. Battisti, P. Formichi, E. Radi, G. Di Maio, A. Federico

*Dipartimento di Scienze Neurologiche e del Comportamento
U.O. Malattie Neurometaboliche - Policlinico "Le Scotte" - Siena*

Le sinucleinopatie sono un gruppo di proteinopatie neurodegenerative caratterizzate dal punto di vista istopatologico, dalla formazione di aggregati che determinano citotossicità in specifiche popolazioni cellulari, in particolar modo in neuroni e glia.

L' α -sinucleina è una proteina sinaptica, membro della famiglia delle sinucleine, e rappresenta il maggior componente degli aggregati proteici citoplasmatici neuronali conosciuti come Corpi di Lewy e caratteristici di molte malattie neurodegenerative, incluso forme idiopatiche e familiari di Malattia di Parkinson (MP).

Sebbene vi siano molti studi circa il ruolo fisiologico e patologico di questa proteina, rimane non chiaro il meccanismo attraverso il quale la sovraespressione della proteina stessa o la presenza di forme mutate, causi una selettiva perdita dei neuroni dopaminergici.

In questo lavoro abbiamo valutato la morte cellulare per apoptosi indotta da stress ossidativo nei linfociti in coltura di due fratelli affetti da MP secondaria a mutazione A53T del gene dell' α -sinucleina.

I linfociti in coltura dei pazienti e di una popolazione di controllo, sono stati esposti a stress ossidativo indotto da 2-deossi-D-ribosio (d-rib), mantenuti in coltura per 72 ore, quindi processati per una valutazione dell'apoptosi.

Le cellule sono state sottoposte ad indagine citofluorimetrica, elettroforesi su gel di agarosio, valutazione del potenziale di membrana mitocondriale (JC1), test colorimetrico con l'annexina V ed è stata testata l'attivazione delle caspasi 3 e 7.

Nei linfociti in coltura trattati con d-rib è stata riscontrata una più alta percentuale di cellule in apoptosi nelle cellule appartenenti ai pazienti con MP, rispetto alle cellule di controllo; ma valutando l'incremento della percentuale dell'apoptosi nelle cellule trattate con d-rib rispetto alla percentuale di cellule in apoptosi tra i linfociti coltivati senza stimolo ossidativo, è stato osservato un'incremento sensibilmente minore nelle cellule dei pazienti con MP rispetto ai controlli, indicando che le cellule dei pazienti presentano una maggior "resistenza" allo stress ossidativo.

Possiamo pertanto concludere ipotizzando che altri agenti "ambientali" possono giocare un ruolo chiave nell'indurre il programma di morte cellulare per apoptosi nei pazienti con MP secondaria a mutazioni nel gene dell' α -sinucleina.

FRAMMENTAZIONE DEL DNA E STRESS OSSIDATIVO NELLA FORMAZIONE IPOCAMPALE: CORRELAZIONE TRA SOMMINISTRAZIONE (ABUSO) DI MDMA (ECSTASY) E ALTERAZIONI COMPORTAMENTALI A LUNGO TERMINE

¹F. Biagioni, ¹C. L. Busceti, ²G. Frenzilli, ^{3,4}F. S. Giorgi, ⁵F. Blandini, ³L. Murri, ¹S. Ruggieri, ^{1,2}F. Fornai

¹ Lab. "Neurobiologia dei Disturbi del Movimento", I.R.C.C.S. I.N.M. Neuromed Pozzilli (IS)

² Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa, Pisa

³ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa, Pisa

⁴ Centro Studi e Ricerche "Enrico Fermi", Roma

⁵ I.R.C.C.S. Istituto Neurologico C. Mondino, Pavi

La somministrazione di 3,4 - methylenedioxyamphetamine (MDMA, Ecstasy) è in relazione con alterazioni cognitive che consistono in riduzione della capacità di giudizio, capacità logiche e riduzioni mnemoniche. In recenti lavori abbiamo dimostrato che il trattamento cronico con MDMA produce una latente ipereccitabilità ippocampale che avviene parallelamente ad un abbassamento della soglia per lo sviluppo di crisi limbiche e un rallentamento dell'attività elettroencefalografica.

Questi fenomeni provocano un'alterazione della funzionalità ippocampale. Attualmente, solo alcuni studi hanno centrato la loro attenzione sugli effetti indotti dall' MDMA nella formazione ippocampale.

Nel presente studio, abbiamo quindi cercato di valutare se i neuroni ippocampali possono essere modificati cronicamente in seguito alla somministrazione di ecstasy.

In particolare, abbiamo indagato se la somministrazione a basse dosi MDMA fosse grado di produrre alterazioni neuronali.

Abbiamo dimostrato che MDMA a dosaggi molto bassi (paragonabili a quelli normalmente utilizzati dagli abusatori cronici), è in grado di produrre, nell'ippocampo, stress ossidativo acuto e frammentazione del DNA che persistono nel tempo in associazione con modificazioni metaboliche.

Questi effetti persistenti sono accompagnati da sensitizzazione comportamentale, riduzione della soglia epilettica e rallentamento della attività elettroencefalografica senza che vi sia il coinvolgimento dei gangli della base.

I nostri dati dimostrano che la somministrazione di MDMA a basse dosi produce selettivamente alterazioni ippocampali che possono essere alla base delle alterazioni cognitive descritte frequentemente nei consumatori cronici.

PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA IN PORTATORE DI PATOLOGIA EPATICA E CARDIACA: VI È UNA PATOGENESI COMUNE?

¹G. Bianchi, ¹A. Rigamonti, ²A. Ronchetti, ²P. Pozzoni, ¹A. Tefo, ³P. Tricomi, G. Giaccone, ¹E. Agostoni

¹ Struttura Complessa di Neurologia Azienda Ospedaliera Ospedale di Lecco

² Struttura Complessa di Medicina Ospedale A. Manzoni Lecco

³ Struttura Complessa di Anatomia Patologica Ospedale A. Manzoni Lecco
Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta Milano

Il paziente A. P. nel gennaio del 2003, all'età di 55 anni, viene ricoverato per comparsa di scompenso cardiaco precipitato da FA a risposta ventricolare rapida.

L'anamnesi familiare non è significativa mentre l'anamnesi patologica remota riscontra progresso distiroidismo in iperplasia nodulare non in trattamento.

Durante la degenza viene riscontrata un'epatopatia ad evoluzione cirrotica con varici esofagee, splenomegalia e trombocitopenia.

Gli accertamenti effettuati portano alla diagnosi di cirrosi epatica criptogenetica e contemporaneamente viene evidenziato un rallentamento ideo - motorio la cui natura tuttavia non viene approfondita.

Nel febbraio 2004 il paziente viene nuovamente ricoverato per la rivalutazione della cirrosi (classificata Child A5) e in quella occasione viene effettuata la prima valutazione neurologica con conferma di rallentamento ideo - motorio, tendenza all'abulia ed all'apatia, disartria, riduzione dell'eloquio spontaneo, lieve disfagia ai liquidi, difficoltà alla deambulazione con riduzione dei riflessi posturali.

Il paziente viene sottoposto a TAC encefalo con mdc (ampliamento del comparto ventricolo - cisternale), EEG (nella norma), MODA (87.8) ed ematochimici (ammoniemia normale).

Durante l'anno successivo il paziente presenta ripetuti episodi di caduta che in 4 casi richiedono il ricorso al Pronto Soccorso per trauma importante o frattura.

Un nuovo ricovero nel marzo 2006 evidenzia sia un peggioramento della cirrosi (Child A6) che del quadro neurologico; il paziente presenta segni di liberazione corticale paralisi nello sguardo di verticalità verso l'alto, netta limitazione dei movimenti saccadici, eloquio francamente disartrico, disfagia, facies ipomimica, retrocollo, dismetria agli arti di dx con ipodiadocinesia, ipereflessia con ampliamento dell'area riflessogena con prevalenza a dx, Babinski bilaterale ed Hoffmann a dx, deambulazione possibile con appoggio con netta retropulsione e compromissione dei riflessi posturali.

La RMN encefalica, l'EEG, la valutazione neuropsicologica (tra cui MODA 76.2) e le indagini ematochimiche portano ad una diagnosi di paralisi sopranucleare progressiva (PSP).

Il tentativo di unificare in una sola causa patogenetica le manifestazioni cardiaca, neurologica, epatica e tiroidea portano alla ipotesi diagnostica di malattia di Wilson, non confortata dalle ulteriori indagini eseguite, e malattia di Niemann - Pick tipo C.

Nel dicembre 2006 in seguito ad un'ulteriore peggioramento dell'insufficienza epatica il paziente muore.

Lo studio neuropatologico ha escluso l'ipotesi di malattia di Niemann - Pick tipo C, ed ha evidenziato la presenza di degenerazioni neurofibrillari intensamente immunoreattive con anticorpi anti-tau fosforilata particolarmente abbondanti nel tronco cerebrale ma presenti anche in strutture sopratentoriali, in assenza di accumuli di materiale patologico di altra natura, confermando la diagnosi di PSP.

L'esame anatomopatologico generale non ha fornito ulteriori ipotesi unificanti.

TRATTAMENTO CON TOSSINA BOTULINICA DELLA DISTONIA ASSIALE LATERALE NEL PARKINSONISMO

L. Bonanni, A. Thomas, S. Varanese, D. Monaco, A. D'Andreagiovanni, K. Armellino, F. Anzellotti, V. Scorrano, M. Onofri

Department of Neurology, Aging Research Center, Ce.S.I., "Gabriele d'Annunzio" University Foundation, University G. D'Annunzio of Chieti - Pescara.

Nei pazienti con la malattia di Parkinson è stata descritta una Distonia Assiale Laterale (DAL). I trattamenti farmacologici della distonia assiale comprendono anticolinergici, tetrabenazina e clozapina.

Il trattamento della DAL nei pazienti parkinsoniani potrebbe essere più problematico dato che la tetrabenazina e gli anticolinergici ad alto dosaggio possono peggiorare i sintomi parkinsoniani e le funzioni cognitive.

Questo studio è stato concepito come un cross-over in cieco con tossina botulinica e placebo.

9 pazienti con DAL che non hanno tratto beneficio dalla terapia orale sono stati randomizzati in 2 gruppi, 4 pazienti hanno ricevuto la tossina botulinica e 5 il placebo come primo trattamento, e sono stati poi assegnati alla tossina botulinica o placebo nella sessione successiva di trattamento, eseguita 3 mesi dopo la prima sessione.

Ogni paziente è stato valutato al baseline, 2 e 4 settimane dopo l'iniezione e dopo 3 mesi di follow-up, mediante Trunk Dystonia Disability Scale (TDDS), una Visual Analogue Scale (VAS) e una misurazione goniometrica della curvatura assiale laterale.

I pazienti sono stati filmati ad ogni visita.

Nessun paziente del gruppo placebo ha tratto beneficio dal trattamento.

Il trattamento con tossina botulinica è risultato efficace in 6 pazienti. 1 paziente ha riportato soggettivamente beneficio, con miglioramento del punteggio VAS e lieve miglioramento del punteggio TDDS, ma senza miglioramento del grado di flessione.

2 pazienti non hanno riportato alcun beneficio.

4 pazienti hanno scelto di continuare a ricevere il trattamento con la tossina botulinica per 2 anni dopo lo studio cross-over.

Il nostro studio mostra che la tossina botulinica potrebbe essere considerata un possibile trattamento per la DAL nel parkinsonismo.

ECCITABILITA' DELLA CORTECCIA MOTORIA PRIMARIA NEL DISTURBO D'ANSIA SOCIALE: STUDIO MEDIANTE STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA

¹A. Borgheresi, ²I. Pampaloni, ¹F. Giovannelli, ¹G. Zaccara, ¹M. Cincotta, ²S. Pallanti

¹ Unità Operativa di Neurologia, Azienda Sanitaria di Firenze

² Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche dell'Università di Firenze

Obiettivo

Il disturbo d'ansia sociale (DAS), conosciuto anche come fobia sociale, è caratterizzato da un eccessivo timore di prestazioni o di situazioni sociali in cui il paziente si trova a contatto con persone a lui non familiari o si sente esposto al giudizio altrui.

Aspetti peculiari del temperamento dei pazienti con DAS sono il grado elevato di evitamento del pericolo (*harm avoidance*, HA) e la scarsa tendenza alla ricerca della novità (*novelty seeking*, NS) misurati con il *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ). Sebbene il DAS sia il più comune tra i disturbi d'ansia, gli studi volti a caratterizzarne la fisiopatologia sono relativamente pochi.

Dati di *neuroimaging* funzionale hanno evidenziato alterazioni nell'attivazione di aree corticali prefrontali e temporali. Inoltre la comorbilità con la malattia di Parkinson (MP) e dati SPECT suggeriscono un'alterazione dei circuiti dopaminergici striatali nel DAS.

In questo studio abbiamo utilizzato la stimolazione magnetica transcranica (TMS) per caratterizzare i meccanismi eccitatori ed inibitori della corteccia motoria primaria (M1) nei pazienti con DAS e valutarne la relazione con i sintomi clinici e con i tratti di temperamento.

Metodi

Quindici pazienti con DAS diagnosticato secondo i criteri del DSM - IV - TR e 11 volontari sani sono stati valutati mediante l'intervista MINI, la scala di Liebowitz per il DAS e il TPQ.

La valutazione neurofisiologica multiparametrica è stata condotta mediante TMS focale ad impulsi singoli ed appaiati della M1 destra, registrando le risposte dal muscolo I interosseo dorsale.

Risultati

I pazienti con DAS avevano punteggi significativamente superiori nella dimensione HA ed inferiori nella dimensione NS rispetto ai soggetti normali.

Le variabili rilevate mediante TMS non differivano significativamente fra pazienti con DAS e controlli sani.

Tuttavia nei pazienti con DAS la durata del CSP e l'inibizione intracorticale a lungo intervallo interstimolo erano significativamente correlate all'entità della NS.

Tale correlazione non era presente nel gruppo di controllo.

Conclusioni

Nei pazienti con DAS si rileva una correlazione fra il grado di NS e l'eccitabilità di circuiti inibitori della M1.

In analogia con il pattern di alterazione della NS e del CSP dimostrato nella MP, questo reperto supporta l'ipotesi che nel DAS la riduzione della NS possa riflettere una disfunzione dopaminergica.

Inoltre i dati suggeriscono che, almeno in condizioni basali, le variabili di tratto (quali la NS) sono più strettamente correlate alle misure neurofisiologiche rispetto ai sintomi clinici del DAS, che rappresentano variabili di stato legate alle *performance* sociali.

SINTOMI EXTRAPIRAMIDALI NELLE DEMENZE FRONTOTEMPORALI: PREVALENZA E CORRELATI CLINICI

¹B. Borroni, ¹C. Agosti, ¹E. Premi, ²G. Bellelli, ¹A. Padovani

¹ Department of Neurological Sciences, University of Brescia, Brescia

² "Ancelle della Carità" Hospital, Cremona

Scopo del presente studio è stato quello di valutare la prevalenza e le associate caratteristiche cliniche, neuropsicologiche e comportamentali dei sintomi extrapiramidali nei pazienti affetti da Demenza Frontotemporale (FTD).

Sono stati reclutati consecutivamente 75 pazienti con diagnosi di Demenza Frontotemporale (FTD) secondo i criteri attualmente vigenti.

Ciascun paziente è stato sottoposto a valutazione clinica con particolare attenzione alla valutazione dei segni extrapiramidali e ad una valutazione multidimensionale neuropsicologica e comportamentale.

Inoltre, ogni paziente è stato indagato con Risonanza Magnetica Nucleare Cerebrale e con SPECT di Flusso Cerebrale che hanno documentato la presenza di un pattern di atrofia/ipoperfusione frontotemporale.

In 17 pazienti FTD sono stati riscontrati segni e sintomi Extrapiramidali, con una prevalenza di Parkinsonismo nel nostro campione pari al 22.7%.

In base a questo riscontro i pazienti FTD sono stati divisi in due sottogruppi, in accordo alla presenza (FTD - P, n = 17) o all'assenza (FTD - nP, n = 58) di sintomi Extrapiramidali.

La valutazione delle funzioni cognitive nel sottogruppo FTD - P rispetto a quello FTD - nP (MMSE = 21.9 ± 4.6 vs. 21.9 ± 6.0 , P = 938) non ha mostrato differenze statisticamente significative.

Tuttavia, nei pazienti FTD - P si evidenziavano peggiori prestazioni relative alla velocità psicomotoria (Trail Making A, 257.0 ± 201.7 vs. 179.3 ± 190.0 , P = 0.042) ed alla memoria non - verbale (Rey Figure Recall, 7.1 ± 5.6 vs. 12.1 ± 7.2 , P = 0.015).

Considerando in modo separato gli items della scala NPI, i due sottogruppi FTD - P e FTD - nP differivano in modo significativo relativamente a deliri ed allucinazioni, più frequenti in questi ultimi (circa 8% del campione totale).

Una analisi svolta *item - per - item* della scala Frontal Behaviour Inventory (FBI), che valuta in modo specifico i più frequenti disturbi comportamentali presenti nei pazienti affetti da FTD, non ha mostrato differenze significative nei due sottogruppi.

Una descrizione accurata dello spettro clinico di presentazione della FTD potrebbe essere significativa per una migliore comprensione dei sottostanti meccanismi patogenetici

IL TRATTAMENTO OSTEOPATICO DEL DOLORE MUSCOLO - SCHELETRICO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

¹L. Bressan, ²V. Guidi, ²A. Mattavelli, ²A. Sarcullo, ³S. Esposito, ³B. Galbiati

¹ UO Neurologia Ospedale Bassini - Azienda Ospedaliera S. Gerardo di Monza

² Istituto Superiore di Osteopatia Milano - Università del Galles

³ Unità Rieducativa Parkinson - Istituto Geriatrico Redaelli Milano

Obiettivi

Il presente lavoro ha cercato di documentare l'eventuale riduzione del dolore muscolo - scheletrico attraverso un protocollo sperimentale osteopatico su pazienti affetti da malattia di Parkinson

Materiali e metodi

La sperimentazione prevedeva il confronto tra un gruppo di venti pazienti sottoposti ad un ciclo di quattro trattamenti osteopatici, a scadenza settimanale, con un gruppo di venti pazienti sottoposti ad un ciclo di trattamenti manuali placebo di uguale frequenza.

I criteri d'inclusione sono stati: l'età compresa tra i 55 e i 75 anni; malattia di Parkinson conclamata dai 3 ai 10 anni; presenza di rigidità articolari e dolore muscolo-scheletrico; stadio *Hoehn & Yahr* compreso tra 2 e 3.

I criteri di esclusione sono stati seguenti: deterioramento cognitivo, osteoporosi di grado elevato, tumori primitivi dell'osso, metastasi ossee.

I pazienti sono stati valutati all'inizio e alla fine del ciclo mediante UPDRS III (motorio) e VAS (Scala Analogica Visiva per il dolore).

Subito prima e subito dopo ogni trattamento osteopatico e placebo, sono stati somministrati alcuni dell'UPDRS III relativi alla rigidità e la scala VAS per documentare l'eventuale variazione della percezione del dolore col trattamento.

Le tecniche osteopatiche applicate prevedevano un lavoro articolatorio per il recupero della mobilità in quelle zone rachidee sottoposte a rigidità (es. cerniera occipito-atlanto-epistrofea, passaggio dorso-lombare, cerniera lombo-sacrale) in associazione ad un riequilibrio delle tensioni miofasciali.

Risultati

Le valutazioni effettuate hanno dimostrato il miglioramento del gruppo dei pazienti trattati rispetto al gruppo placebo sia comparando le medie aritmetiche, sia i dati statistici, soprattutto per quanto riguarda la diminuzione del dolore muscolo-scheletrico e delle rigidità articolari associate.

La percentuale di miglioramento della riduzione del dolore è stata del 36,16%.

Conclusioni

I risultati ottenuti ci fanno concludere che il trattamento osteopatico, agendo sulla sintomatologia dolorosa e sul riequilibrio della postura, migliora globalmente la funzionalità del persona con Parkinson e che, pertanto, possa affiancarsi utilmente alla terapia farmacologica e riabilitativa.

ALFA - SINUCLEINA, PESTICIDI E MALATTIA DI PARKINSON: UNO STUDIO CASO CONTROLLO

^{1,6}L. Brighina, ¹R. Frigerio, ²N. K. Schneider, ²T. G. Lesnick, ²M. de Andrade,
³J. M. Cunningham, ⁴M. J. Farrer, ⁴S. J. Lincoln, ⁵H. Checkoway, ⁶C. Ferrarese,
^{1,2}W. A. Rocca, ¹D. M. Maraganore

¹ Department of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN USA

² Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN USA

³ Department of Laboratory Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN USA

⁴ Department of Neuroscience, Mayo Clinic College of Medicine, Jacksonville, FL USA

⁵ Department of Environmental Health and Epidemiology, University of Washington, Seattle, WA USA

⁶ Department of Neuroscience and Biomedical Technologies, University of Milano - Bicocca,
Monza, Italy

Obiettivi

Diversi studi hanno associato i polimorfismi di lunghezza di una sequenza dinucleotidica ripetuta (REP1) contenuta all'interno del promotore del gene dell' α -sinucleina (SNCA) con il rischio di malattia di Parkinson (MP) sporadica.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di verificare l'eventuale presenza di effetti sia separati che congiunti del genotipo SNCA REP1 e dell'esposizione ai pesticidi sul rischio di MP.

Metodi

Il nostro studio ha incluso un totale di 833 coppie caso-controllo.

I casi sono stati reclutati tra i pazienti consecutivamente afferenti alla Divisione di Neurologia della Mayo Clinic di Rochester in Minnesota dopo il primo giugno 1996.

Tra i controlli sono stati inclusi i fratelli non affetti dei casi e individui non affetti da MP arruolati nella popolazione.

L'esposizione ai pesticidi è stata valutata attraverso un'intervista telefonica strutturata.

La definizione del genotipo è stata realizzata attraverso una piattaforma ABI 3730XL e la lunghezza dell'allele SNCA REP1 misurata usando un software GeneMapper versione 4.0 (Applied Biosystems, Inc, Foster City, California, USA).

Gli odds ratio (ORs) e gli intervalli di confidenza (CIs) al 95% sono stati determinati usando modelli di regressione logistica condizionale.

Risultati

Abbiamo osservato un aumentato rischio di MP con l'aumentare della lunghezza dell'allele SNCA REP1 (OR 1.18, 95% CI 1.02 - 1.37, $P=0.03$).

L'esposizione ai pesticidi è risultata essere associata alla MP solo negli individui più giovani (compresi nel quartile inferiore di età al momento dello studio, cioè con meno di 59.8 anni; OR 1.80, 95% CI 1.12 - 2.87, $P=0.01$ per l'esposizione ai pesticidi in generale; OR 2.46, 95% CI 1.34 - 4.52, $P=0.004$ per l'esposizione agli erbicidi in particolare).

L'interazione tra i genotipi SNCA REP1 e l'esposizione a pesticidi è risultata significativamente associata alla MP solo nei soggetti più giovani.

Il modello d'interazione più significativo includeva come variabili il genotipo SNCA REP1 e l'esposizione agli erbicidi ($P=0.0003$).

Conclusioni

I nostri risultati suggeriscono che il genotipo SNCA REP1 e l'esposizione ai pesticidi, e agli erbicidi in particolare, hanno effetti sia separati che congiunti sul rischio di MP, principalmente in età giovanile. La dipendenza dall'età di tale associazione potrebbe essere spiegabile con la maggiore frequenza della esposizione ai pesticidi dei soggetti più giovani insieme ad una maggiore ereditabilità della MP in età giovanile.

THETA BURST STIMULATION INIBITORIA (TBS) SUL CERVELLETTO IN PAZIENTI PARKINSONIANI AVANZATI: MODULAZIONE INIBITORIA SULLE DISCINESIE DA L-DOPA

¹L. Brusa, ¹C. Iani, ³D. Centonze, ³P. Stanzione, ^{2,3}G. Koch

¹ UOC Neurologia Ospedale S. Eugenio

² IRCCS Fondazione Santa Lucia

³ Clinica Neurologica Policlinico Tor Vergata

Background

E' noto che le connessioni tra cervelletto e corteccia motoria controlaterale sono numerose ed importanti; un precedente studio (Olivieri M. et al. 2005) dimostra la possibilità di modulare l'eccitabilità della corteccia Motoria attraverso la Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS) del cervelletto controlaterale.

Scopo dello studio

In considerazione della possibilità di deprimere la comparsa delle discinesie da l-dopa in pazienti Parkinsoniani attraverso la modulazione dell'eccitabilità della corteccia motoria, (G. Koch et al. 2005, Brusa et al. 2006) ci siamo proposti di valutare l'effetto della rTMS cerebellare, applicata con modalità di Theta burst stimulation inibitoria continua (cTBS), sulla comparsa delle discinesie.

Materiali e Metodi

per il nostro studio sono stati inclusi otto pazienti affetti da malattia di Parkinson secondo i Brain Bank Criteria, in fase avanzata di malattia avanzata (H e Y:3), che presentassero invalidanti discinesie da l - dopa.

Tutti i Pazienti sono stati valutati in tre giorni distinti, al mattino, a digiuno, in assenza di terapia anti-parkinsoniana dalla sera precedente (CAPIT).

Il primo giorno è stata somministrata loro una dose di l-dopa (Madopar 125 mg. dispersibile) pari al 125% della normale dose del mattino e sono state osservate le condizioni motorie ed i tempi di comparsa/intensità delle discinesie dopo la somministrazione della terapia, ogni 15 minuti per i 90 minuti successivi.

Durante il secondo dei tre giorni di valutazione subito dopo la valutazione clinica in OFF e la somministrazione della terapia con l-dopa, i soggetti sono stati sottoposti a trattamento con TBS continua applicata sul cervelletto omolaterale al lato somatico più coinvolto dalle discinesie.

Durante il terzo giorno di valutazione, dopo la somministrazione del bolo di l-dopa, i pazienti sono stati sottoposti a TBS sham e quindi a valutazioni cliniche seriate con le stesse modalità delle prime due giornate.

Le valutazioni cliniche sono state effettuate da un Neurologo "blind" rispetto al tipo di TBS effettuata (inibitoria o placebo), attraverso dei video di ciascuna sessione, utilizzando l'Unified Parkinson's disease rating scale (parte III) (UPDRS) e la CAPSIT - PD dyskinesia scale (H. Widner et al. 1999).

Risultati

I dati raccolti fino ad oggi dimostrano una significativa riduzione dell'intensità dei movimenti involontari da l-dopa nei soggetti trattati con TBS continua sul cervelletto ($p < 0.001$) in assenza di un peggioramento dell'UPDRS.

Conclusioni

il cervelletto sembra essere un target efficace per la rTMS nel modulare la comparsa delle discinesie, probabilmente in considerazione delle interconnessioni con la corteccia motoria oggetto dell'output da parte dei nuclei della base.

IPERFOSFORILAZIONE DELLA PROTEINA TAU NELL'IPPOCAMPO DI TOPI TRATTATI CON 3,4 - METILENDIOSSIMETANFETAMINA (ECSTASY)

¹C. L. Busceti, ¹F. Biagioni, ¹B. Riozzi, ¹M. Storto, ¹G. Battaglia, ^{1,2}V. Bruno, ^{1,2}F. Nicoletti, ^{1,3}F. Fornai

¹ I.N.M. Neuromed, Pozzilli

² Dip. di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università "La Sapienza", Roma

³ Dip. Di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

L'MDMA (3,4 - metilendiossimetanfetamina, o "ecstasy") è un derivato dell'amfetamina che viene assunto a scopo d'abuso.

Vari studi hanno dimostrato che l'MDMA produce un danno a carico delle fibre serotonergiche. I soggetti che abusano di tale sostanza hanno frequentemente alterazioni cognitive, disturbi della memoria e dell'umore persistenti.

Tali alterazioni vengono in genere attribuite all'azione serotonergica della droga.

Tuttavia, la presenza di anomalie elettroencefalografiche in sede limbica, accompagnate ad un danno del DNA nelle cellule ippocampali, fanno supporre che l'MDMA possa agire direttamente sui neuroni del sistema limbico.

Nel presente studio è stato comparato l'effetto dell'MDMA in varie aree cerebrali di topi C57Black.

Gli animali sono stati sottoposti a tre somministrazioni consecutive di dosi moderate di MDMA. Si è verificato un incremento di radicali liberi nell'ippocampo ma non nella isocortex o nello striato.

Inoltre, abbiamo documentato la stessa specificità anatomica per altri effetti quali:

1 - gliosi reattiva,

2 - induzione di p - 53 (sensore di danno al DNA)

3 - induzione di glicoproteina Dkk-1 (un inibitore della via canonica di Wnt)

4 - incremento della proteina Tau fosforilata.

Se l'MDMA era somministrata per un giorno questi effetti erano reversibili (scomparivano dopo sette giorni).

Tuttavia, quando il trattamento con MDMA avveniva cronicamente (per 6 giorni) abbiamo misurato un incremento di espressione di Dkk - 1 e di Tau fosforilata che persisteva nel tempo. Questi cambiamenti morfologici sono simili a quelli che si verificano in corso di demenza e si associano a diminuita memoria spaziale.

Questo studio dimostra che i neuroni dell'ippocampo sono direttamente alterati dalla somministrazione di MDMA e la qualità delle alterazioni ricapitola le alterazioni citoscheletriche che si verificano nel paziente con disturbi cognitivi.

COMORBIDITA' ORTOPEDICA NELLA MALATTIA DI PARKINSON: STUDIO RETROSPETTIVO IN UNA POPOLAZIONE AFFERENTE AD UNA UNITA' DI NEURORIABILITAZIONE

1a,2 **S. Buscone**, 1a,2 **C. Tassorelli**, 1b **C. Pacchetti**, 3 **P. Costa**, 4 **C. Magistris**,
1a,2 **E. Pucci**, 1,5 **G. Nappi**, 1a,2 **G. Sandrini**

1 *Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson, IRCCS C. Mondino, Pavia*

1a *Unità di Riabilitazione Neurologica*

1b *Unità Parkinson e Disordini del Movimento)*

2 *Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Pavia*

3 *Clinica Ortopedica*

4 *Medicina Fisica e Riabilitazione, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

5 *Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza"*

In letteratura esistono varie segnalazioni in merito all'incidenza del sintomo dolore nella Malattia di Parkinson, mentre relativamente scarse sono le informazioni circa le problematiche ortopediche eventualmente coesistenti.

Il presente studio è volto a valutare l'incidenza delle comorbidità ortopediche in una popolazione affetta da Malattia di Parkinson/Parkinsonismi e, per confronto, in un gruppo di soggetti con Stroke, afferenti alla nostra Divisione di Neuroriabilitazione.

Sono state identificate 2 coorti di pazienti valutando i soggetti ricoverati consecutivamente nella nostra Unità nel periodo gennaio 2005 - aprile 2007.

Su tale popolazione è stata condotta una valutazione di tipo retrospettivo, identificando le diverse problematiche ortopediche emerse durante la degenza.

E' stata inoltre effettuata una valutazione di quanti soggetti presentavano sintomatologia algica riferibile alla problematica ortopedica in ingresso e in dimissione.

Sono stati valutati 150 soggetti affetti da Malattia di Parkinson/Parkinsonismi e 104 soggetti con Stroke subacuto o cronico, comparabili per sesso ed età.

Nel gruppo dei parkinsoniani, problematiche ortopediche sono state riscontrate nel 53% dei soggetti (n. 86); in particolare, nel 41.8% dei casi si trattava di patologie discali, nel 34.9% di degenerazioni artrosiche, nell'11.6% di protesi articolari, nel 7% di esiti di fratture e nel 4.7% di patologie tendinee.

Di questi 86 soggetti, l'82% (n. 71) presentava all'ingresso in reparto una sintomatologia dolorosa, che risultava regredita al momento delle dimissioni nel 65% (n. 46).

Nel gruppo di pazienti con Stroke subacuto o cronico, nel 33.7% (n. 35) dei soggetti emergevano comorbidità ortopediche ed in particolare: il 34.3% dei soggetti presentava patologie discali, il 31.4% degenerazione di tipo artrosico, il 17.1% protesi articolari, l'8.6% esiti di fratture e l'8.6% patologie tendinee.

Nel 60% dei soggetti con Stroke associato a comorbidità ortopedica (n. 21) era presente una sintomatologia algica, che risultava regredita alla dimissione nella stragrande maggioranza dei casi (86%).

La differente incidenza delle comorbidità ortopediche e del sintomo dolore osservate nei due gruppi è risultata essere statisticamente significativa ($p=0.02$ e $p=0.01$) per una maggior prevalenza nei soggetti parkinsoniani.

Dal presente lavoro emerge come la comorbidità ortopedica risulti di frequente riscontro nella Malattia di Parkinson e nei Parkinsonismi, rappresentando una causa addizionale di limitazione funzionale e di sintomatologia algica.

Tale comorbidità appare sicuramente più frequente rispetto a quella osservata in soggetti con Stroke di pari età.

Per quanto preliminari, questi dati suggeriscono che un adeguato trattamento riabilitativo sia in grado di controllare la sintomatologia algica di origine osteoarticolare in una rilevante percentuale di entrambe le popolazioni neurologiche in oggetto.

INDAGINE EEG IN PAZIENTI CON PARKINSON - DEMENZA (PD), DEMENTIA A CORPI DI LEWY (DCL) E MALATTIA DI ALZHEIMER (MA)

¹S. Calzetti, ¹E. Bortone, ¹A. Negrotti, ²L. Zinno

*¹ Dipartimento di Neuroscienze, U.O. di Neurologia, Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma
² U.O. di Neurologia, Istituti Ospedalieri di Cremona*

“Prominent slow wave activity on EEG with temporal lobe transient sharp waves” sono state incluse quali elementi di supporto nella recente revisione dei criteri per la diagnosi clinica di DLB (third report of the DLB Consortium, 2005).

Questo studio è stato condotto al fine di valutare il ruolo dell'esame EEG standard quale strumento diagnostico nelle demenze degenerative.

Sono stati inclusi nello studio 36 pazienti, 12 (6 M e 6 F, età mediana 74,5 anni, range 70 - 81 anni) con diagnosi clinica di PD, 12 (9 M e 3 F, età mediana 70,5 anni, range 58 - 83 anni) di DCL (in 9 DCL probabile ed in 3 DCL possibile, secondo gli attuali criteri) e 12 (4 M e 8 F, età mediana 76,5, range 58 - 85 anni) di MA probabile, secondo i criteri NINCDS - ADRDA.

La durata mediana del deficit cognitivo era di 2,3 anni (range 0,5 - 9 anni) nei pazienti con PD, di 3,5 anni (range 0,5 - 11 anni) nei pazienti con DCL e di 2,7 anni (range 1 - 11) nei pazienti con MA, mentre la durata mediana del parkinsonismo era di 11 anni (range 6,5 - 25 anni) nei pazienti con PD e di 3,5 anni (range 0,5 - 11 anni) nei pazienti con DCL.

I valori mediani del punteggio al Mini-Mental State Examination erano di 21 (range 15 - 27) nei pazienti con PD e di 12,5 (range 8 - 21) nei pazienti con MA, mentre i pazienti con diagnosi di DCL presentavano un deficit cognitivo diffuso da moderato (5 pazienti) a severo (7 pazienti) interessante le funzioni cortico-sottocorticali alla batteria dei test neuropsicologici.

Lo studio ha evidenziato la presenza di anomalie EEG compatibili con attività delta ritmica intermittente frontale associata a rallentamento bilaterale dell'attività di fondo in 7 pazienti con DCL (58%) mentre tali anomalie sono state riscontrate solo in 1 paziente con MA (8,3%) ed in nessun paziente con PD.

Attività lenta theta e delta bilaterale aspecifica è stata per contro rilevata in tutti i pazienti con PD e con MA e solo in 5 (41,7%) dei pazienti con DCL.

In nessuno dei pazienti studiati si è evidenziata attività periodica o pseudo - periodica ed un solo paziente con MA ha presentato anomalie epilettiformi.

Se tali risultati verranno confermati su casistiche più ampie di pazienti, l'attività delta ritmica intermittente frontale dovrebbe essere inclusa fra gli indicatori di supporto, anche se non specifici, alla diagnosi clinica di DCL, contribuendo all'accuratezza diagnostica di questa forma di demenza degenerativa.

ADERENZA ALLA TERAPIA ANTI - PARKINSON IN UNO STUDIO EUROPEO MULTICENTRICO

2M. Canesi, 1D. Grossef, 2A. Antonini, 2G. Pezzoli, 3A. Lees, 3K. Shaw, 4E. Cubo, 4P. Martinez - Martin, 5O. Rascol, 5L. Negres - Pages, 5A. Senard, 6J. Schwarz, 16K. Strecker, 7H. Reichmann, 7A. Storch, 7M. Löhle, 8F. Stocchi, 1K. Grosset

1 Southern General Hospital, Glasgow, UK

2 Parkinson Institute, Milano, Italy

3 University College London, UK

4 Carlos III Institute for Health, Madrid, Spain

5 Toulouse University Hospital, Toulouse, France

6 University of Leipzig, Germany

7 Technische Universität, Dresden, Germany,

8 IRCCS San Raffaele Pisana, Roma, Italy

Introduzione ed obiettivi

- L'aderenza alla terapia farmacologica prescritta è sovente sub - ottimale, anche quando si tratta di patologie gravi e sintomatiche.
- Due studi monocentrici hanno riportato un'aderenza subottimale alla terapia anti-parkinson valutata attraverso un monitoraggio elettronico (Philadelphia, US; Glasgow, UK) 1,2; il dato è piuttosto sorprendente considerando come molti pazienti con MdP presentano un'approccio attento al trattamento farmacologico e come i sintomi di deterioramento da fine dose (wearing - off) siano efficaci nel rammentare l'assunzione della terapia.

Metodi

Pazienti con MdP idiopatica vengono monitorati per un mese attraverso bottiglie elettroniche (MEMS, Aardex, Switzerland) le quali registrano la data e l'ora di apertura della bottiglia stessa.

I dati statistici sono delle medie (SD) eccetto per le misure di aderenza, che sono delle mediane (interquartile range, IQ).

Le misure di aderenza utilizzano le seguenti definizioni standard:

Aderenza totale:

è il dosaggio complessivo assunto durante il periodo di monitoraggio, come percentuale del totale prescritto.

Aderenza giornaliera:

è il numero di giorni durante i quali il numero delle dosi è assunto correttamente.

Aderenza oraria: è la quantità delle dosi che sono assunte agli intervalli di tempo stabiliti.

Risultati

L'età media dei pazienti è 65 aa (SD 10), 68% sono maschi; Unified Parkinson's Disease Rating Score, parte III (motoria) è 23 (SD 10).

I 69 pazienti analizzati assumono in totale 168 farmaci antiparkinson; le somministrazioni sono, in media, 4,3 (SD 2) volte al giorno; il numero medio totale di compresse assunte giornalmente è 8 (SD 4).

L'aderenza totale alla terapia antiparkinson è pari al 98% (IQ 93 - 100)

L'aderenza giornaliera corrisponde all'86% dei giorni (IQ 62 - 95)

L'aderenza oraria è pari al 23% delle dosi (IQ 7 - 48)

I farmaci in mono - somministrazione sono assunti in modo più regolare (96% ad intervalli di tempo corretti) rispetto ai farmaci da assumere più volte al giorno (range 7 - 25% ad intervalli di tempo corretti, p<0.0001).

Conclusioni

L'aderenza totale alla terapia antiparkinson è buona, mentre non lo è quella oraria; questo determina una copertura farmacologica fluttuante ed una stimolazione dopaminergica pulsatile.

Sono meritevoli di ulteriori studi le metodiche che permettono una copertura terapeutica regolare, per esempio stabilire intervalli temporali fissi, e studiare molecole ad emivita più lunga.

IL TRATTAMENTO CON TOLCAPONE IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON COMPLICATA DA FLUTTUAZIONI MOTORIE

M. Canesi, A. Zecchinelli, G. Pezzoli, A. Antonini

Parkinson Institute - Istituti Clinici di Perfezionamento - Milano

Background

La levodopa è il trattamento principale per la malattia di Parkinson (PD) tuttavia la comparsa nelle fasi avanzate della malattia di gravi fluttuazioni motorie rimane una gestione difficile e complessa. Le strategie utilizzate per controllare le fasi off consistono sia in un aumento del numero di somministrazioni di levodopa sia in un prolungamento dell'efficacia della levodopa attraverso l'aggiunta di un inibitore delle catecol-O-metiltransferasi (COMT). Attualmente l'inibitore selettivo e reversibile delle COMT più potente disponibile in commercio è il tolcapone.

Diversi studi indicano che l'aggiunta di tolcapone all'associazione di levodopa ed inibitore periferico della dopa-decarbossilasi (DDCI) è efficace nei PD fluttuanti.

In questi soggetti il tolcapone è in grado di ridurre le fluttuazioni motorie e di ridurre il dosaggio giornaliero di levodopa.

Il trattamento con tolcapone, a causa del rischio di epatotossicità, richiede il monitoraggio della funzionalità epatica.

Obiettivi

Determinare l'efficacia clinica, la tollerabilità e la sicurezza del trattamento a lungo termine con tolcapone in pazienti con PD i quali non hanno tratto beneficio od erano intolleranti ad una precedente terapia con entacapone.

Metodi

Abbiamo selezionato settanta pazienti, seguiti presso il nostro centro, affetti da PD complicata da fluttuazioni motorie e da discinesie.

Sono state eseguite, prima del trattamento con tolcapone e dopo sei e dodici mesi dalla sua introduzione, le seguenti valutazioni: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III, la durata del tempo in "on" ed "off", la durata delle discinesie, le modificazioni del dosaggio giornaliero di levodopa, e gli effetti indesiderati.

Risultati

La durata media, in anni, di PD è $16,0 \pm 5,4$; l'età del paziente all'esordio della malattia, in anni, è $52 \pm 8,4$; $68,3 \pm 8,6$ anni è l'età media al momento della valutazione iniziale (range 36 - 83 anni). Il dosaggio medio giornaliero di tolcapone utilizzato è 270 mg (100 mg due - tre volte al dì). Il dosaggio di levodopa giornaliero si riduce del 15% dopo sei mesi e del 30% dopo dodici mesi dall'introduzione di tolcapone.

Dopo un anno di trattamento il tempo trascorso in "off" si riduce dal 24,5% al 16,4% mentre le discinesie passano dal 26,4 al 27,4 %.

Diciotto pazienti (25,7%) sospendono il trattamento con tolcapone: gli effetti indesiderati più frequentemente osservati sono le discinesie e la diarrea (16%); 3 pazienti hanno interrotto il trattamento per mancanza di efficacia ed un paziente per un rialzo > 3 volte dei valori di funzionalità epatica.

Conclusioni

Il trattamento con tolcapone come terapia aggiuntiva, anche quando viene utilizzato in pazienti con PD non selezionati ed in età avanzata (>70 anni), è efficace, sicuro e permette una riduzione del dosaggio di levodopa giornaliero.

IL TRATTAMENTO CRONICO CON LITIO PROMUOVE LA SOPRAVVIVENZA CELLULARE ED INDUCE NEURONOGENESI SUB - EPENDIMALE NEL MIDOLLO SPINALE DI MODELLI DI TOPO DI SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

¹E. Cantafora, ¹M. Ferrucci, ²P. Longone, ¹M. Gesi, ¹A. Paparelli, ³S. Ruggieri, ^{1,3}F. Fornai

¹ Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

² I.R.C.C.S. Santa Lucia, Roma

³ I.R.C.C. S. I.N.M. Neuromed, Pozzilli (IS)

In questo studio dimostriamo per la prima volta l'effetto protettivo di basse dosi giornaliere di litio in un modello di topo affetto da sclerosi laterale amiotrofica (SLA).

Tali effetti coinvolgono anche il numero dei neuroni.

Alla dose utilizzata, più bassa di quella comunemente usata nell'uomo per la terapia dei disturbi dell'umore, il meccanismo d'azione del litio coinvolge il turnover del fosfadiilinositolo, senza coinvolgere l'attività della GSK3 beta.

In linea con questa azione del litio, abbiamo dimostrato che il trattamento cronico con litio aumenta l'attività autofagica.

In particolare, la somministrazione di basse dosi giornaliere di litio rallenta il tempo di insorgenza e la progressione dei sintomi e prolunga la sopravvivenza dei topi SLA G93A⁺.

In questi topi, l'analisi del midollo spinale, condotta sia a livello del tratto cervicale che lombare, mostra un'estesa morte cellulare, che coinvolge sia i motoneuroni della lamina IX che i più piccoli interneuroni della lamina VII.

Al contrario, nei topi SLA G93A⁺ trattati cronicamente con litio gli interneuroni della lamina VII risultano incrementati, come confermato dalla immunopositività per il NeuN nell'area sub - endimale del midollo spinale.

Le dimensioni cellulari e le caratteristiche immunologiche di questi neuroni coincidono con quelle delle cellule di Renshaw, che appaiono compromesse nei pazienti affetti da SLA.

L'analisi morfologica mostra che nei topi SLA G93A⁺ la dimensione cellulare dei motoneuroni superstiti risulta significativamente aumentata.

Tali motoneuroni vanno incontro a una progressiva vacuolizzazione, accompagnata dalla comparsa di depositi di α -sinucleina.

Tali cambiamenti morfologici appaiono meno evidenti nei motoneuroni dei topi SLA G93A⁺ trattati con litio, dove si osserva una riduzione degli aggregati di α -sinucleina in concomitanza con un marcato incremento delle proteine autofagiche.

Questo suggerisce che la "up - regulation" dell'attività autofagica possa essere il meccanismo responsabile degli effetti protettivi del litio.

Questi risultati offrono nuovi spunti per la comprensione del meccanismo patologico alla base della malattia, aprendo nuove prospettive terapeutiche.

INUSUALE PRESENTAZIONE CLINICA ATIPO DEGENERAZIONE CORTICO BASALE DELLA MALATTIA DI CREUTZFELDT - JACOB

**V. Cardinali, C. dell'Aquila, I. Mascolo, R. Mastronardi, I. Plasmati, C. Tortorella,
M. De Mari**

Istituto di Clinica Neurologica, Università degli Studi di Bari

La forma sporadica della malattia di Creutzfeldt Jacob è la più comune malattia prionica umana ed è caratterizzata da demenza rapidamente ingravescente, miocloni, segni neurologici focali, EEG tipico, ed exitus entro un anno.

Un uomo di 79 anni, destrimane, ipoteso, con anamnesi patologica familiare muta per turbe neuropsichiatriche, giungeva al ricovero per la comparsa da quindici giorni di incoordinazione motoria ingravescente con perdita dell'autonomia motoria da circa due giorni.

Da circa un mese il paziente manifestava apatia, iporessia, ansia ipocondriaca, idee di riferimento e di morte.

Su consiglio di specialista neurologo era in trattamento con Alprazolam 15 gtt die, Escitalopram 10 mg, Ademetionina 400mg, senza beneficio.

L'obiettività neurologica all'ingresso evidenziava uno stato di coscienza integro, ideazione qualitativamente e quantitativamente impoverita con deficit di critica e di giudizio, deficit della memoria a breve termine, stazione eretta con base allargata possibile con appoggio monolaterale, deambulazione atassica possibile per pochi passi con appoggio monolaterale, aprassia ideomotoria severa maggiore a carico dell'arto superiore sinistro, incoordinazione motoria e rigidità plastica ai quattro arti.

Inoltre il paziente tendeva a sollevare spontaneamente l'arto superiore destro, assumendo posture simil-catatoniche.

Dopo due giorni dal ricovero comparivano mioclonie distali agli arti superiori, inizialmente secondarie a stimolazione tattile o sonora e successivamente spontanee.

L'EEG eseguito all'ingresso mostrava attività di fondo diffusamente rallentata con frequenze polimorfe di medio voltaggio ove si iscrivevano onde puntute trifasiche ripetitive, che nei successivi tracciati ricorrevano in maniera continua, impedendo l'espressione di un ritmo di fondo.

La ricerca della proteina 14.3.3 nel liquido cefalo-rachidiano era positiva.

La RMN ENCEFALO mostrava aree iperintense, più evidenti in DWI, a livello dello striato di destra, della corteccia temporo-parietale sinistra e fronto-temporale destra.

Si concludeva pertanto per CJD POSSIBILE.

Le condizioni del paziente sono progressivamente peggiorate, con comparsa di crisi convulsive generalizzate e progressivo deterioramento del livello di vigilanza fino all'exitus intervenuto dopo tre mesi dall'esordio.

L'aprassia ideomotoria, la rigidità plastica e il segno della "lievitazione" dell'arto superiore destro potevano suggerire all'esordio una diagnosi di degenerazione cortico-basale.

Tuttavia la rapida progressione clinica, i reperti liquorali e di risonanza magnetica, l'EEG tipico permettevano di formulare in breve tempo la diagnosi di CJD POSSIBILE.

Così come da noi osservato, anche in letteratura sono riportati alcuni casi di presentazione della CJD con sintomi tipici della degenerazione cortico-basale, che va quindi considerata nella diagnosi differenziale dei parkinsonismi degenerativi.

QUADRO NEUROPSICHIATRICO TRE ANNI DOPO LA DBS DEL NUCLEO SUBTALAMICO IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON: UNO STUDIO CASO - CONTROLLO

¹L. Castelli, ²L. Rizzi, ¹M. Caglio, ²R. Zoccali, ²M. Zibetti, ²M. Lanott, ²B. Bergamasco, ²L. Lopiano

¹ Dipartimento di Psicologia, Università degli studi di Torino

² Dipartimento di Neuroscienze, Università degli studi di Torino

Obiettivo

Valutare il tono dell'umore, la sintomatologia ansiosa e i tratti di personalità in una serie consecutiva di 25 pazienti con malattia di Parkinson (MP) sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (NST - DBS), confrontandoli con un gruppo di controllo di pazienti con MP non trattati attraverso la DBS del NST.

Metodi

25 pazienti con MP sottoposti a DBS bilaterale del NST (Gruppo DBS) sono stati valutati a distanza di tre anni dall'intervento e sono stati confrontati con un gruppo di controllo di pazienti con MP non sottoposti a DBS (Gruppo CT) paragonabili per età, sesso, anni di malattia e gravità di malattia.

L'età media (SD) del Gruppo DBS e del Gruppo CT era rispettivamente 63.4 (5.8) anni e 63.5 (5.5) anni, gli anni di malattia 18.6 (4.9) e 16.9 (4.0) e la gravità di malattia, misurata attraverso L'UPDRS III in fase di med - off, 53.0 (11.5) e 47.9 (11.5).

Sono stati indagati i seguenti aspetti neuropsichiatrici: tono dell'umore, ideazione suicidaria, sintomatologia ansiosa, e tratti di personalità.

Il tono dell'umore è stato valutato attraverso la Beck Depression Inventory (BDI); l'item n° 9 della BDI è stato utilizzato come indice dell'ideazione suicidaria.

La sintomatologia ansiosa è stata valutata attraverso la scala STAI X1 e STAI X2, al fine di quantificare l'ansia di stato e di tratto, rispettivamente.

Lo SCID II, un'intervista semi - strutturata basata sul DSM IIIr, è stato utilizzato per indagare i tratti di personalità.

Risultati

A distanza di tre anni dell'intervento nei pazienti del gruppo DBS permane un significativo miglioramento motorio, pari al 49%.

Dal confronto tra il gruppo DBS e il gruppo CT non emergono differenze significative per quanto riguarda il tono dell'umore, l'ideazione suicidaria e la sintomatologia ansiosa (BDI: $t(48)=0.19$; ns / Item9: $t(48)=0.46$; ns / STAI X1: $t(48)=0.61$; ns / STAI X2: $t(48)=0.27$; ns).

Il gruppo DBS evidenzia punteggi significativamente più bassi nella sottoscala dei tratti ossessivo - compulsivi (SCID II) rispetto al gruppo CT ($t(48)=2.3$; $p<0.03$).

Conclusioni

I risultati del presente studio suggeriscono che, a distanza di tre anni dall'intervento di DBS del NST, nonostante permanga un significativo beneficio sul piano motorio, il tono dell'umore non subisce variazioni rilevanti.

Tale dato conferma, attraverso un gruppo di controllo, quanto emerso da altri studi di follow-up: dopo un iniziale innalzamento del tono timico i valori tendono a ritornare ai livelli pre-operatori.

Inoltre i risultati suggeriscono che la DBS del NST non produca rilevanti modificazioni della sintomatologia ansiosa e nell'ideazione suicidaria.

Per quanto concerne i tratti di personalità, i risultati evidenziano, attraverso il confronto con un gruppo di controllo, che la DBS del NST determina un significativo miglioramento della sintomatologia ossessivo - compulsiva, spesso associata alla MP.

ARIPIRAZOLO NELLA MALATTIA DI HUNTINGTON: UN PRIMO CASE REPORT

¹A. Ciammola, ¹J. Sassone, ²F. Squitieri, ¹B. Poletti, ¹N. Mencacci, ¹V. Silani

¹ U.O. di Neurologia e Laboratorio di Neuroscienze, Centro "Dino Ferrari" - Università di Milano, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

² U.O. di Neurogenetica IRCCS Neuromed Pozzilli (IS)

Introduzione

La malattia di Huntington (MdH) è una patologia neurodegenerativa autosomica dominante, causata da un'espansione instabile di triplette nucleotidiche CAG nel gene IT15, localizzato sul cromosoma 4p16.3.

La classica presentazione clinica della MdH è rappresentata da un esordio nell'età adulta di demenza, alterazioni comportamentali e corea.

Distonia e parkinsonismo generalmente compaiono successivamente durante il decorso della patologia. Attualmente i farmaci antidopaminergici rappresentano il cardine della terapia per il controllo dei movimenti coreici.

Tuttavia l'utilizzo di neurolettici, sia classici che atipici, può determinare l'insorgenza di sintomi extrapiramidali e di rallentamento cognitivo, in grado di aumentare ulteriormente la disabilità funzionale dei pazienti. Inoltre numerose evidenze indicano la possibile associazione fra l'utilizzo di antipsicotici atipici e l'insorgenza di alterazioni metaboliche.

Metodi e risultati

Riportiamo il caso di un paziente di 56 anni affetto da MdH che ha sviluppato durante il trattamento con olanzapina una grave sindrome metabolica.

Il farmaco è stato sostituito con aripiprazolo (dosaggio 5 mg die), un nuovo antipsicotico atipico che agisce come agonista parziale sui recettori D2 e D3 e 5HT1a e antagonista dei recettori 5HT2b.

L'aripiprazolo è noto per avere un rischio inferiore, rispetto agli altri neurolettici atipici, di effetti avversi di tipo metabolico.

Per quantificare l'efficacia del trattamento sono state valutate le seguenti scale prima e dopo 1 e 6 mesi di trattamento: UHDRS parte 1 e 2, timed walking test, BDI, MMSE e STAE - Y.

Aripiprazolo ha determinato un rapido e netto miglioramento dei sintomi motori e psichiatrici, associandosi ad un buon controllo dei parametri metabolici.

Non si sono manifestati inoltre effetti collaterali extrapiramidali.

Conclusioni

Dopo 6 mesi di follow up il trattamento con aripiprazolo continua ad essere pienamente efficace.

Il presente studio suggerisce che basse dosi di aripiprazolo possano migliorare significativamente alcuni dei più importanti sintomi clinici della MdH, sebbene successivi studi controllati e randomizzati saranno necessari per valutarne l'efficacia e la sicurezza a lungo termine.

IPERATTIVITA' DEL CIRCUITO DEL REWARD IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO: UNO STUDIO CONTROLLATO CON SPECT DI PERFUSIONE.

1,2R. Cilia, 1C. Siri, 3G. Marotta, 1D. De Gaspari, 1,2I. U. Isaias, G. Pezzoli, 1A. Antonini

1 Centro Parkinson Institute, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

2 Dipartimento di Neurologia, Università Milano - Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza

3 Medicina Nucleare, IRCCS - Ospedale Maggiore, Milano

Il gioco d'azzardo patologico (PG) è un disturbo del controllo degli impulsi riscontrato in pazienti con malattia di Parkinson (PD) in trattamento dopaminergico sostitutivo. In questo studio abbiamo confrontato la perfusione cerebrale a riposo di pazienti con PD con PG con due gruppi di controllo (uno di soggetti sani ed un altro di PD senza PG) per indagare eventuali differenze nell'attività di specifiche aree coinvolte nel controllo degli impulsi.

Metodi

Abbiamo studiato 11 pazienti con PD in una fase in cui giocavano d'azzardo. I dati sono stati confrontati con 29 soggetti sani della stessa età e 40 controlli PD con match per età, terapia farmacologica (sia globale che considerando la percentuale di dopamino-agonisti), durata e severità di malattia.

I pazienti ed i caregivers sono stati intervistati sul gioco d'azzardo e altri comportamenti compulsivi da due neuropsicologi esperti (CS, DDG).

Abbiamo escluso i soggetti con demenza o storia di disturbi psichiatrici.

La diagnosi di PG è stata stabilita secondo i criteri del DSM - IV.

Tutti i soggetti hanno eseguito a riposo ed in terapia farmacologica una SPECT con ^{99m}Tc - etilcisteina dimerico (ECD).

Per l'analisi dei dati abbiamo utilizzato Statistical Parametric Mapping (SPM2) con $p < 0.005$ corretto.

Risultati

1) PD con PG vs. soggetti sani.

Abbiamo trovato un significativo incremento della perfusione a livello della corteccia orbito - frontale (OFC), cingolo anteriore, corteccia dorsolaterale prefrontale, corteccia fronto - opercolare, insula, giri ippocampale e paraippocampale, striato ventrale.

2) PD con PG vs. controlli PD senza PG.

I pazienti con PD e PG hanno mostrato aree di aumentata perfusione nella OFC, insula, giro ippocampale e paraippocampale, precuneo e globo pallido.

Nessuna area di ipoperfusione è stata riscontrata in entrambe le analisi.

Conclusioni

L'analisi statistica ha evidenziato numerose aree cerebrali di aumentata attività sinaptica a riposo nei pazienti con PD con gioco d'azzardo patologico rispetto ai controlli.

In particolare, è stato evidenziato un network che include la OFC e le sue connessioni con aree sia corticali e sottocorticali coinvolte in circuiti limbici ed associativi.

La corteccia orbito-frontale è integrata nel sistema dopaminergico meso-limbico che è un circuito critico nel controllo dei meccanismi della ricompensa (reward).

La via OFC-striato-pallido-talamo-OFC gioca un ruolo importante nella risposta agli stimoli emozionali e comportamentali alla base delle motivazioni nel raggiungere un obiettivo.

In conclusione, i pazienti con PD che sviluppano gioco d'azzardo patologico mostrano un'anormale iperattività nei circuiti associati ai meccanismi del reward.

LE MODIFICAZIONI DELL'ECCITABILITÀ CORTICALE INDOTTE NELL'AREA DI RAPPRESENTAZIONE MOTORIA DELLA MANO DA COMPITI LINGUISTICI SONO ALTERATE NELLE PAZIENTI CON DETERIORAMENTO COGNITIVO LIEVE: STUDIO MEDIANTE STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA

¹M. Cincotta, ²A. Di Tullio, ¹F. Giovannelli, ²V. Bessi, ¹A. Borgheresi, ¹G. Zaccara, ²S. Sorbi, ²L. Bracco

¹ UO di Neurologia, Azienda Sanitaria di Firenze

² Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze

Obiettivo

Nel soggetto normale, l'esecuzione di compiti linguistici modifica l'eccitabilità dei neuroni corticospinali nell'area di rappresentazione della mano della corteccia motoria primaria (M1hand), valutata mediante stimolazione magnetica transcranica (TMS).

Ciò suggerisce che i processi linguistici possano coinvolgere varie aree corticali nell'ambito di una vasta rete neuronale.

Abbiamo ipotizzato che i disturbi cognitivi possano associarsi ad una precoce alterazione delle connessioni funzionali fra le aree corticali del linguaggio e la M1hand dell'emisfero dominante. In base a questa ipotesi abbiamo utilizzato la TMS per valutare l'influenza di compiti linguistici sull'eccitabilità della M1hand nel deterioramento cognitivo lieve (MCI).

Metodi

Abbiamo studiato 7 pazienti affette da MCI diagnosticato secondo criteri ampiamente condivisi (Petersen et al. 1999) ed 8 donne sane di età comparabile. Tutti i soggetti erano destrimani. L'attività elettromiografica di superficie è stata registrata simultaneamente dal muscolo l'interosseo dorsale (FDI) destro e sinistro.

La TMS focale della M1hand è stata somministrata al punto ottimale per il muscolo target.

Gli stimoli sono stati erogati ad un'intensità tale da produrre un potenziale evocato motorio (MEP) di ampiezza picco-picco compresa tra 0.5 e 1 mV nell'FDI controlaterale quando il soggetto non eseguiva alcun compito linguistico (baseline).

In ciascuna condizione sperimentale, 12 impulsi magnetici sono stati somministrati separatamente a ciascuna M1.

Il primo esperimento comprendeva quattro condizioni: baseline e tre differenti compiti di searching/matching visivo per i quali sono stati utilizzati come stimoli lettere, forme geometriche e numeri. Nel secondo esperimento, le condizioni sperimentali erano la lettura ad alta voce, l'osservazione passiva di forme astratte ed i movimenti non verbali della bocca.

Risultati

Nel primo esperimento, il gruppo di controllo mostrava, in ciascun FDI, MEP significativamente più ampi durante i compiti di searching/matching visivo per lettere e forme geometriche rispetto alla baseline ($p < 0.05$).

Analogamente, nel secondo esperimento, l'ampiezza del MEP era aumentata durante la lettura ad alta voce rispetto ai movimenti non verbali della bocca ($p < 0.05$).

Questo effetto era maggiore per stimolazione della M1hand sinistra.

Al contrario, nelle pazienti affette da MCI, l'esecuzione di compiti linguistici non determinava significative variazioni dell'ampiezza del MEP.

Conclusioni

Questi dati suggeriscono che le modificazioni di eccitabilità della M1hand associate all'esecuzione di compiti linguistici nel soggetto normale sono alterate nel MCI.

Ciò potrebbe riflettere un'alterata connettività nella rete neuronale correlata al linguaggio in fasi estremamente precoci di una malattia neurodegenerativa.

DEFICIT DEI MOVIMENTI OCULARI DI INSEGUIMENTO NELLA FASE PRECOCE DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

F. Cordici, P. Lanzafame, S. Marino, A. Alagna, E. Sessa, P. Bramanti

IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo", Messina

Obiettivi

Valutare i movimenti oculari di inseguimento mediante un nuovo sistema non invasivo di visione artificiale per il tracking oculare in pazienti affetti da malattia di Alzheimer (MA) in stadio precoce, e verificare se esistano o meno delle correlazioni cliniche con il grado di malattia e di deterioramento cognitivo.

Background

I movimenti oculomotori non sono stati ampiamente studiati nella MA, anche se gli studi ad oggi effettuati, mostrano tutti un deficit delle performance oculomotorie nei pazienti affetti da MA.

Materiali e Metodi

Sono stati studiati 10 pazienti con MA in una fase precoce di malattia (6 femmine e 4 maschi, età media = 75.1 ± 5.9 ; Minimal State Examination (MMSE) > 21).

In ogni soggetto, le informazioni ottenute sono state acquisite utilizzando un sistema di visione artificiale, già descritto, flessibile e non invasivo per la generazione di stimoli visivi, in grado di misurare, analizzare e registrare i movimenti oculari orizzontali risultanti.

Tre sequenze della durata di 30 secondi ciascuna sono state somministrate a ciascun soggetto: sono stati utilizzati come risultati significativi del test i valori medi ottenuti sulle tre sequenze.

I dati dei pazienti con MA sono stati confrontati con quelli di un gruppo di 10 controlli normali (CN) e correlati con i valori di MMSE.

Risultati: La Risonanza Magnetica ha mostrato un quadro di atrofia in tutti i pazienti.

I valori dei movimenti oculari di inseguimento ottenuti dal test sono risultati inferiori nei pazienti con MA in fase precoce di malattia rispetto a quelli ottenuti nei CN (valori nei pazienti con MA = 0.51 ± 0.13 ; valori nei CN = 1.15 ± 0.13 ; $r = 0.70$, $p < 0.001$). Nei pazienti con MA, i valori non correlano, però, in maniera significativa con quelli del MMSE ($p = 0.3$).

Non sono state trovate significative differenze nei pazienti con MA trattati con farmaci differenti.

Discussione/Conclusioni

I nostri dati suggeriscono che esistono deficit nei movimenti oculari di inseguimento nei soggetti affetti da MA, anche in uno stadio precoce di malattia.

Per tale motivo, non avendo ancora un chiaro quadro di deterioramento cognitivo, questi non correlano in maniera significativa con gli scores del MMSE.

Questo sistema di visione artificiale per il tracking oculare, ci fornisce, in maniera non invasiva, comunque, una stima del deficit dei movimenti oculari e può essere utilizzato come indice di stima per una più corretta e precoce diagnosi dei pazienti con MA.

Infatti, studieremo questi ed altri pazienti in un follow - up per meglio quantificare i deficit precoci che possono subentrare già in una fase iniziale di malattia.

VALUTAZIONE DELLA MEMORIA PROSPETTICA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

¹A. Costa, ¹A. Peppe, ¹F. Lupo, ¹I. Gatto, ¹F. Barban, ^{1,2}C. Caltagirone,
^{1,2}G. A. Carlesimo

¹ I.R.C.C.S. Fondazione Santa Lucia, Roma

² Clinica Neurologica, Università di Roma "Tor Vergata"

Introduzione

Con il termine memoria prospettica si intende la capacità di ricordare di compiere azioni precedentemente programmate in un determinato momento nel tempo (time - based), ovvero, quando si verifica un evento specifico (event - based).

Scarsa attenzione è stata rivolta in letteratura allo studio della memoria prospettica nei pazienti con malattia di Parkinson (MP).

I dati disponibili documentano, comunque, la presenza di un deficit in questi pazienti e suggeriscono un'associazione con le alterazioni delle funzioni esecutive.

La questione tuttora aperta è se il deficit di memoria prospettica osservato nei pazienti con MP possa dipendere da una riduzione della capacità di utilizzare efficacemente le risorse attenzionali.

L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di esaminare il deficit di memoria prospettica e di valutarne la relazione con le capacità attentive nei pazienti con MP.

Metodi

Hanno partecipato allo studio 17 soggetti con MP non dementi ed un gruppo di soggetti di controllo sani (CS) comparabili per età e scolarità.

Nella procedura sperimentale per la valutazione della memoria prospettica erano presentate sequenze di quattro parole su uno schermo, ciascuna per 2 sec.

Il soggetto doveva riprodurre le parole nell'ordine di presentazione, ovvero nell'ordine inverso (ongoing task); inoltre, al presentarsi di una parola target, era richiesto di premere un tasto sulla tastiera del computer (compito prospettico).

Infine, era anche somministrato un test di recall per le parole target.

Risultati

I risultati delle analisi hanno evidenziato che i pazienti con MP erano significativamente meno accurati dei CS nel compito prospettico indipendentemente dalle caratteristiche dell'ongoing task ($p < 0.05$).

Differentemente, i punteggi ottenuti nell'ongoing task e nel test di recall sono risultati comparabili tra i due gruppi ($p > 0.10$).

Conclusioni

I dati del presente lavoro, sia pure preliminari, documentano la presenza di un deficit di memoria prospettica nei pazienti con MP che non sembra dipendere dalla variazione dell'impegno attentivo richiesto dall'ongoing task né da un deficit più ampio di memoria episodica.

I nostri risultati sono dunque a sostegno dell'ipotesi che la memoria prospettica sia specificamente compromessa nei pazienti con MP, probabilmente in relazione all'alterazione del funzionamento dei circuiti fronto - striatali caratteristica della malattia.

MINIMUM DATA SET (MDS) PER LA MALATTIA DI PARKINSON (PD). UN DATABASE CONDIVISO, VIA WEB, A LIVELLO NAZIONALE, DA UNA RETE DI CENTRI PARKINSON

*1a S. Cristina, 1a R. Zangaglia, 1a C. Pacchetti, 2 A. Citterio, 3 E. Martignoni,
1,4 Giuseppe Nappi*

- 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)*
- 2 Lab. di Neuroepidemiologia, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino"*
- 3 Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara e Servizio di Neuroriabilitazione
e Disordini del Movimento, IRCCS "S. Maugeri", Veruno (NO)*
- 1,4 Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università La Sapienza Roma*

Introduzione

Disporre di ampi database che comprendano dati clinici di pazienti con Parkinson (PD) è utile su diversi piani:

- i) epidemiologico,
- ii) ricerca clinica su ampie casistiche,
- iii) programmazione sanitaria,
- iv) selezione di pazienti con caratteristiche particolari per pianificare "clinical trial".

Materiali e metodi

La necessità di avere casistiche ampie e differenziate ha condotto alla nascita di Reti d'Ecceellenza per l'assistenza ai malati di Parkinson.

La prima esperienza in tal senso è stata realizzata in Regione Lombardia con la Rete Parkinson Lombardia (Ricerca Finalizzata 2003), che ha consentito di predisporre una scheda minimale di dati che potessero descrivere un paziente affetto da PD (Minimum Data Set). La scheda è stata implementata rendendola disponibile e compilabile via web, accedendo al sito: www.reteparkinson.it.

Nell'area riservata, per i Centri accreditati, identificati mediante "username" e "password" era possibile accedere alla scheda ed inserire i dati relativi ai pazienti del proprio Centro. L'esperienza è stata poi estesa ad un progetto di Rete di Centri di Ecceellenza dell'area Neurologica - Riabilitativa a livello nazionale (Progetto Ministero della Salute).

Hanno partecipato a questa esperienza i seguenti Centri Parkinson:
Istituto Neurologico "C. Mondino" di Pavia, Istituto Neuromed di Pozzilli (IS),
Fondazione Maugeri di Veruno (NO),
Istituto Neurologico "C. Besta" di Milano,
Fondazione Santa Lucia di Roma,
Istituti Clinici di Perfezionamento - CTO di Milano,
Istituto "San Raffaele Pisana" di Roma.

Risultati

In questa fase pilota (2005) i centri inserivano casualmente i pazienti che sequenzialmente vi afferivano.

Sono stati inviate dai differenti centri 596 schede/pazienti con parkinsonismo distribuiti equamente per sesso (50.8%;49.2% ?) con un'età media di 71.2 anni.

Il 90.3% risultava essere affetto da Malattia di Parkinson, il 5.5% da Parkinsonismo Vascolare, il 2.2% da Malattia a Corpi di Lewy ed il restante 2.0% risultava distribuito nei restanti Parkinsonismi Atipici.

Il sistema consentiva di imputare una diagnosi definitiva, e ciò si verificava nell'86.7% dei casi,

oppure ancora una diagnosi non definitiva.

I motivi per cui il paziente era giunto all'osservazione erano nel 76.2% correlati alla gestione di problemi dell'area motoria; nel 33.2% dell'area cognitiva; nel 27.7% per allucinazioni e nel 9.9% per delirio.

La compilazione della Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) consentiva di rilevare l'indice di comorbidità (più apparati compromessi): il 51.3 % del campione presentava più di un apparato coinvolto e l'indice di gravità era lievemente più elevato nelle donne.

Lo strumento inoltre registrava informazioni anche sull'uso di farmaci: levodopa nel 95.8%, dopaminoagonisti nel 62.2.% (tra gli utilizzatori: pramipexolo nel 48.5%, ropinirolo 27.9%, cabergolina 26.2%, pergolide 21.3%, apomorfina 8.9%, bromocriptina 2.3%).

Lo strumento è risultato di facile e rapida compilazione, affidabile al fine di raccogliere con facilità informazioni per un numero considerevole di pazienti, utile per ottenere elaborazioni epidemiologiche.

Il sistema è risultato inoltre solido in termini di protezione delle informazioni e rispetto della privacy.

PARKINFORM: UN EFFICIENTE SERVIZIO TELEFONICO INFORMATIVO PER PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E I LORO CARE - GIVER

A. Eisendle, E. Buffone, M. Mair, M. F. Facheris, R. Schönhuber, P. P. Pramstaller

Centro Parkinson, Neurologia, Ospedale Centrale di Bolzano

La presenza di lunghe liste di attesa, la dispersione dei pazienti sul territorio, accompagnata da una non sempre precisa e specifica risposta da parte dei medici di medicina generale (MMG) a quesiti sulla gestione della malattia di Parkinson (MP), hanno determinato l'esigenza di creare in un ambulatorio già ben avviato un servizio aggiuntivo e ben organizzato di consulenza telefonica (PARKinform).

Il servizio aperto ai pazienti affetti da MP, ma anche a familiari, case assistenziali e di riposo, MMG, ed ogni operatore in ambito di MP, prevede la possibilità di telefonare due giorni a settimana e di parlare con un'infermiera professionale esperta nel management di MP (Parkinson Nurse, PN).

La PN filtra i quesiti, risolvendoli in autonomia o dopo consultazione con un medico specialista in disturbi del movimento. In casi particolarmente impegnativi lo specialista richiama il paziente al domicilio in orari stabiliti.

Durante lo studio pilota condotto presso la Neurologia dell'Ospedale Centrale di Bolzano - Ambulatorio Parkinson, durante 45 giorni (360 ore lavorative) sono state ricevute 278 chiamate, tutte debitamente documentate, senza criteri di esclusione.

La durata è stata in media di 5,2 minuti per chiamata.

Le chiamate da parte del medico sono durate 2,5 minuti in media per chiamata, occupando meno del 2% del tempo di lavoro del medico.

La maggior parte delle chiamate è stata effettuata dal paziente stesso (39%) o dal partner (24%); le restanti da parte di figli, altri parenti o conoscenti, e MMG.

Vista la natura bilingue del territorio, le chiamate sono state effettuate sia in lingua italiana (54%) che in tedesco (46%), indirizzando quesiti prevalentemente relativi alla gestione della terapia e possibili effetti collaterali (49%), ad altri motivi medici (21%), organizzativi e burocratici (28%), o socio-assistenziali (1%).

Le PN sono state in grado di risolvere autonomamente il 37% dei quesiti, di cui il 7% di natura medica, grazie alla specifica preparazione ricevuta, e rifacendosi anche alla chiarezza della lettera di dimissione conservata in database elettronici.

Nel 63% dei casi il medico debitamente informato dalle PN è stato in grado di richiamare il paziente o il care-giver entro 2 giorni e di rispondere esaurientemente al quesito.

Dallo studio pilota emerge un abbattimento delle liste di attesa di 150 unità semplicemente dedicando l'1,8% della giornata lavorativa al servizio telefonico PARKinform, evitando 150 possibili visite ambulatoriali (in media 3 visite al giorno), evitando 150 anamnesi infermieristiche, 150 possibili viaggi di paziente ed accompagnatore - con relativa assenza dal lavoro - e 150 chiamate al Centro Unico di Prenotazione.

Dallo studio emerge inoltre come semplici domande di natura medica, organizzativa o socio-assistenziale possano essere risolte da personale non medico.

L'eccellente preparazione delle PN permette una precisa raccolta e presentazione del quesito al medico, riducendo anche il tempo di chiamata del medico stesso.

La possibilità di una linea telefonica dedicata offre al paziente maggiore informazione (patient education), sicurezza, fiducia nel servizio, e apprezzamento dell'ambulatorio.

Un questionario per l'analisi del livello di soddisfazione del paziente è ora in fase di preparazione.

ARIPRAZOLO NELLE DISCINESIE INDOTTE DA LEVODOPA: FOLLOW-UP AD 1 ANNO

1 E. Fabrizio, 1,2 M. Valente, 1 P. Stirpe, 1 A. Rubino, 1 A. Alessandri, 1,2 G. Meco

1 Università degli studi di Roma "La Sapienza"

2 C.I.M.S. (centro interdipartimentale malattie sociali)

Obiettivi

Le discinesie rappresentano uno degli effetti maggiormente invalidanti nella terapia a lungo termine con L-Dopa.

Nella patogenesi delle discinesie sembrerebbero implicati il sistema serotoninergico (recettori 5HT1A, 5HT2A),

il sistema glutammatergico (recettori NMDA), ma soprattutto la stimolazione pulsatile del sistema dopaminergico, con conseguenti modificazioni post-sinaptiche dei recettori D2. L'aripirazolo è una molecola indicata nel trattamento della schizofrenia.

Grazie all'azione di agonista parziale potrebbe modulare i sistemi dopaminergico e serotoninergico, "normalizzando" le modificazioni indotte dalla stimolazione pulsatile in questi sistemi e consentire, teoricamente, un controllo sui movimenti discinetici.

Il farmaco, utilizzato nelle sperimentazioni cliniche per le allucinazioni indotte da L-Dopa a 5-10 mg/die, ha mostrato una discreta efficacia nel controllo dei disturbi dispercettivi, a fronte però di peggioramento della sintomatologia motoria.

Nel caso delle discinesie nella malattia di Parkinson, l'effetto ricercato di modulazione potrebbe essere ottenuto con dosaggi molto ridotti (0,625-1,25 mg), anche a giorni alterni, data la lunga emivita della molecola (72h), potenzialmente senza effetti peggiorativi sui sintomi motori parkinsoniani.

Materiali e metodi

La casistica è stata ampliata a 18 pazienti parkinsoniani.

Lo studio è stato effettuato con disegno sperimentale in aperto, di tipo osservazionale.

Tutti i pazienti sono stati valutati al momento dell'inclusione nello studio (T0) dopo 1 mese (T1), 2 mesi (T2), 3 mesi (T3), 6 mesi (T6) e ad 1 anno (T7), dallo stesso medico, nella stessa ora della giornata, utilizzando l'UPDRS scala motoria e l'AIMS.

Inoltre è stata richiesta la compilazione di diari di valutazione dei movimenti involontari e della capacità motoria una settimana prima e per tutta la durata dello studio.

Le variabili incluse nello studio sono rappresentate come media, deviazione standard e range.

Le analisi statistiche sono state effettuate mediante il test non parametrico di Wilcoxon.

Il livello di significatività è stato definito al 5% dopo aver effettuato la correzione di Bonferroni per le comparazioni multiple.

Le analisi statistiche sono state eseguite con il software SPSS (Versione 13.0).

Risultati

11 dei 18 pazienti sono tuttora in trattamento con Aripirazolo.

5 pazienti hanno sospeso lo studio dopo la prima assunzione di 0,625 mg die per un aumento della bradicinesia notturna ed uno dopo la prima settimana per un peggioramento della bradicinesia.

Si è osservata nei pazienti che hanno concluso lo studio una significativa riduzione dell'intensità, ed in alcuni casi la scomparsa, dei movimenti involontari, i benefici clinici sono stati evidenti fin dalla prima settimana di terapia.

Un gruppo di 10 pazienti assume aripirazolo da oltre 1 anno, e l'efficacia del farmaco si è mantenuta costante in tutto il periodo di trattamento (significatività statistica = $p < 0.05$).

Conclusioni

L'estensione dello studio dell'Aripirazolo ad un anno ha confermato i risultati osservati nello studio pilota della durata di tre mesi, dimostrandone, inoltre, la stabilità in termini di efficacia e tollerabilità.

LA DBS DEL GLOBO PALLIDO INTERNO NELLA MALATTIA DI HUNTINGTON: EFFETTI MOTORI E COGNITIVI IN UN PAZIENTE DI 72 ANNI

A. Fasano, P. Mazzone, C. Piano, D. Quaranta, A. R. Bentivoglio

*Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Neurochirurgia Funzionale e Stereotassica, CTO, Roma*

La malattia di Huntington (MH) causa disturbi motori invalidanti scarsamente responsivi alla terapia medica.

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) del globo pallido interno (GPi) posteroventrale potrebbe rappresentare una opzione di trattamento per pazienti con fenotipo discinetico e con un minimo coinvolgimento cognitivo, ma il ruolo di tale metodica resta poco chiaro dal momento che solo due pazienti affetti da MH e sottoposti a GPi - DBS sono stati ad oggi riportati.

Riportiamo il caso di un uomo di 72 anni con MH confermata geneticamente che ha sviluppato i primi sintomi motori a 55 anni ed è stato sottoposto a 71 anni a GPi - DBS bilaterale con metodica stereotassica.

La progressione della malattia e il controllo dei sintomi sono stati valutati ad intervalli regolari nel post - operatorio.

La procedura chirurgica non è stata complicata da eventi avversi nell'immediato post- operatorio; la stimolazione dei contatti più ventrali ha determinato una marcata ipotonia dei muscoli estensori cervicali e paraspinali.

Nel primo paziente con MH sottoposto a GPi - DBS, Moro e collaboratori affermano che la stimolazione sia a 40 sia a 130 Hz migliora la corea sebbene la seconda peggiori la bradicinesia.

Abbiamo confermato in acuto questo effetto specifico della frequenza sulla funzione motoria anche mantenendo costante l'energia elettrica totale rilasciata (TEED) con le due equazioni proposte in letteratura.

La scelta della frequenza è cruciale per l'effetto della stimolazione pallidale in pazienti con MH: nel nostro caso la stimolazione a 130 ha prodotto un rapido miglioramento della corea ma ha causato freezing della marcia, mentre la stimolazione a 40 Hz è stata associata ad un beneficio meno evidente in assenza di deterioramento del cammino.

Al follow - up di un anno, la corea è completamente scomparsa rendendo possibile la sospensione della terapia con tetrabenazina; tuttavia, il paziente ha progressivamente perso la capacità di mantenere autonomamente la stazione eretta e di deambulare.

Un test farmacologico in acuto con levodopa ha migliorato parzialmente questi sintomi e pertanto il paziente ha intrapreso una terapia cronica con levodopa (800 mg/die).

Il profilo cognitivo ha mostrato un progressivo deterioramento, con un'estensione del deficit da alterazioni principalmente disesecutive in condizioni basali a un più diffuso deterioramento cognitivo.

In conclusione, nel paziente con MH GPi - DBS porta un marcato miglioramento della corea, ma potrebbe essere associato ad effetti collaterali quali il peggioramento del parkinsonismo, head drop e perdita del controllo posturale (migliorabile stimolando i contatti dorsali).

Difficile determinare quanto il peggioramento delle funzioni cognitive dipenda dalla DBS o dalla progressione della malattia.

LA STIMOLAZIONE ELETTRICA EXTRADURALE BILATERALE AD ALTA FREQUENZA DELLA CORTECCIA MOTORIA PRIMARIA MIGLIORA I SINTOMI ASSIALI IN UN PAZIENTE CON MALATTIA DI PARKINSON

A. Fasano, B. Cioni, C. Piano, D. Di Giuda, M. Zinno, A. Daniele, A. Giordano, A R. Bentivoglio

Istituto di Neurologia, Istituto di Neurochirurgia, Istituto di Medicina Nucleare, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

L'efficacia della stimolazione extradurale della corteccia motoria (EMCS) è stata dimostrata in un modello animale di malattia di Parkinson (PD) ed il beneficio è stato associato ad una stimolazione ad alta frequenza (130 Hz), poiché le scimmie trattate con MPTP non hanno avuto un significativo miglioramento motorio a più basse frequenze.

Abbiamo testato l'effetto di differenti frequenze di EMCS in un paziente con PD.

Il paziente è una donna di 72 anni con una storia di PD da 28 anni, sottoposta ad un intervento di EMCS bilaterale.

La piastrina quadripolare (Resume, Medtronic) è stata collocata sulla corteccia motoria primaria di entrambi gli emisferi ed è stata collegata ad un generatore d'impulsi impiantabile posto in sede sottoclaveare.

Il target di stimolazione è stato definito in sede intraoperatoria con neuronavigatore e con tecniche neurofisiologiche.

Sei mesi dopo l'intervento, abbiamo testato diverse frequenze di stimolazione usando un protocollo in doppio cieco. Inoltre la paziente ha effettuato due SPECT cerebrali di perfusione in condizioni di med-off/stim-off e med-off/stim-on.

Gli studi sono stati confrontati paragonando differenti regioni d'interesse (ROI) e tramite Statistical Parametric Mapping (SPM).

La paziente è stata stimolata mantenendo costanti l'ampiezza e i contatti attivi, modificando la frequenza e il voltaggio a quantità di energia erogata costante.

In condizioni med-off/stim-off la paziente non era in grado di alzarsi dalla sedia, di mantenere la stazione eretta senza assistenza, di effettuare la torsione del tronco né di avviare il passo. La stimolazione a 3 Hz e a 60 Hz non ha prodotto alcun miglioramento.

Stimolando a 130 Hz, l'acinesia assiale e la marcia sono migliorate notevolmente: la paziente, in med-off, era in grado di alzarsi dalla sedia e camminare senza assistenza.

Gli studi SPECT hanno evidenziato un aumento della perfusione cerebrale nella corteccia frontale (+13%) e parietale (20%) destra (SPM analysis: Z-score=3.28) e nella corteccia frontale sinistra (+22%) (Z-score=3.37).

I dati finora disponibili sull'utilizzo della EMCS nella PD sono frammentari e tuttavia le percentuali globali di successo riportate sono basse.

D'altra parte, i parametri di stimolazione sono stati stabiliti su basi empiriche e la maggior parte dei pazienti studiati sono stati stimolati con basse frequenze (60 - 80 Hz).

Le tecniche di neuroimmagine funzionali dimostrano che l'area supplementare motoria e la corteccia prefrontale dorsolaterale sono ipoattive in pazienti con PD.

Analogamente al caso da noi presentato, nel modello di primato la EMCS ha normalizzato l'ipoattivazione della SMA evidenziata negli studi PET.

Il caso presentato traduce sul piano clinico i risultati di un lavoro sperimentale e dimostra che EMCS può apportare un significativo effetto terapeutico anche nell'essere umano.

VALIDAZIONE DELLA VERSIONE ITALIANA DEL PARKINSON'S DISEASE QUESTIONNAIRE A 8 ITEM (PDQ - 8)

¹G. Ferriero, ¹F. Franchignoni, ²A. Giordano, ¹V. Guglielmi, ³D. Picco, ^{4,5}E. Martignoni

¹ Serv. di Fisiatria Occupazionale ed Ergonomia, ² Serv. di Bioingegneria, ³ Div. di Neurologia,

*⁴ Serv. di Neuroriabilitazione e Disordini del Movimento, Istituto Scientifico di Veruno (NO)
Fondazione "Salvatore Maugeri" IRCCS*

⁵ Dipartimento Scienze Mediche, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara

La Malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurologica cronica disabilitante che conduce spesso nelle fasi avanzate ad una riduzione della qualità di vita correlata alla salute (HRQoL).

La valutazione della HRQoL assume quindi fondamentale importanza per definire e monitorare i corretti interventi terapeutici.

Il Parkinson's Disease Questionnaire a 39 item (PDQ-39) è uno strumento specifico per la valutazione della HRQoL nella MP.

Recentemente ne è stata proposta una versione ridotta composta da 8 item (PDQ-8), selezionati per la maggiore correlazione item-total in ciascuna delle 8 sotto-scale del PDQ-39.

Scopo del presente lavoro è la validazione-tramite metodi psicometrici classici e analisi di Rasch-della versione italiana del PDQ-8.

Materiali e Metodi

Sono stati valutati 200 pazienti (2 gruppi di 100), affetti da MP, ricoverati dal 2004 al 2006 presso l'Istituto Scientifico di Veruno (Hoehn & Yahr mediana: 3, 10°-90° percentile: 2-4).

Al primo gruppo di pazienti è stato somministrato il PDQ-8, mentre al secondo gruppo il PDQ-39, dal quale sono stati calcolati i valori del PDQ-8 (PDQ-8/39) secondo una procedura consigliata dagli autori originali del questionario.

Il punteggio di ciascuno degli 8 item del PDQ-8 viene attribuito secondo una scala a 5 livelli ordinali (0 - 4); il punteggio totale è espresso tramite un indice 0-100.

Risultati

L'alfa di Cronbach è risultato .74 per il PDQ-8 e .71 per il PDQ-8/39.

I coefficienti di correlazione item - total sono stati compresi tra .26 e .60 per il PDQ-8 e tra .24 e .64 per il PDQ-8/39.

La correlazione del PDQ-8 con le misure cliniche è stata tra $r_s = .34$ (UPDRS-motoria) e $r_s = -.44$ (Schwab & England) e quella del PDQ-8/39 tra $r_s = .38$ (UPDRS-motoria, Hoehn & Yahr) e $r_s = .40$ (UPDRS-ADL e Schwab & England).

Il questionario 'Impact on Participation and Autonomy' (per quantificare il grado di autonomia e di partecipazione nella vita quotidiana) ha mostrato una buona correlazione sia con il PDQ-8 ($r_s = .67$) che con il PDQ-8/39 ($r_s = .66$).

La correlazione tra PDQ-8/39 and PDQ-39 (secondo gruppo) è stata $r_s = .92$.

L'analisi di Rasch ha dimostrato in entrambe le versioni del questionario che:

- a) gli 8 item del PDQ-8 formano una scala unidimensionale;
- b) i 3 livelli ordinali centrali di ciascun item (categorie 1 'raramente', 2 'talvolta' e 3 'spesso') possono essere collasati-senza alcun svantaggio psicometrico-in un unico livello, ottenendo così una nuova scala a soli 3 livelli ordinali (invece dei 5 originali).

Conclusioni

Lo studio conferma la generale adeguatezza del PDQ-8 (in linea con gli altri studi internazionali su questo strumento) e mostra che i suoi punteggi grezzi possono essere convertiti tramite analisi di Rasch in misure intervallari, permettendo così una corretta statistica inferenziale.

Inoltre, viene suggerita una semplificazione (in 3 soli livelli) dei livelli di classificazione degli item del PDQ-8 (e del PDQ-39), sicuramente più chiara per i pazienti più compromessi.

Infine, i valori di affidabilità del PDQ-8 (soddisfacenti ma non elevati) ne indicano un utilizzo elettivo in studi epidemiologici, mentre per decisioni cliniche su singoli pazienti sarebbe più utile uno strumento con maggiore affidabilità (ottenibile approntando dal PDQ-39 un questionario simile ma con un numero doppio di item).

LA TERAPIA MIOFUNZIONALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON : STUDIO PILOTA

¹V. Fetoni, ²S. Guirrerri, ¹G. E. Molini, ²A. Ferrante, ¹F. Sasanelli

¹ U.O. Neurologia - Az. Osp. Melegnano MI

² Master in posturologia - Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Introduzione

La terapia miofunzionale, termine coniato da A. Lischer nel 1912, è una particolare forma di fisioterapia indirizzata alla rieducazione della deglutizione ed al riequilibrio della muscolatura oro - facciale.

La deglutizione scorretta è senz'altro il campo di applicazione fondamentale di questa terapia. Qualunque ne sia la causa, gli effetti di una deglutizione scorretta possono interessare numerosi organi ed apparati quali principalmente quello stomato - gnatico ma anche uditivo, gastroenterico e posturale.

Per quest'ultimo aspetto è noto che la posizione della lingua è in grado di influenzare sia l'atteggiamento della colonna che l'appoggio plantare attraverso un meccanismo riflesso.

Infatti, a livello dello spot linguale del palato, sono stati identificati cinque esterorecettori coinvolti nel controllo della postura.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare gli effetti della terapia miofunzionale, associata alla terapia farmacologica e ad una attività motoria di base, in un gruppo di soggetti con diagnosi di malattia di Parkinson idiopatica valutandone gli effetti sull'eventuale miglioramento della deglutizione e secondariamente su alcuni aspetti della malattia di Parkinson quali camptocormia, equilibrio e deambulazione.

Pazienti e metodi

sono stati valutati in modo consecutivo 15 soggetti con malattia di Parkinson in fase stabile di malattia (stadio di Hoehn & Yahr 3), senza deficit cognitivi e collaboranti.

Sono stati suddivisi in tre gruppi:

a) solo con terapia farmacologica,

b) terapia farmacologica ed attività motoria di gruppo,

c) terapia farmacologica, attività motoria di gruppo ed insegnamento dell'elevazione della lingua verso lo spot palatino.

Le valutazioni basali e dopo tre mesi in ciascun soggetto comprendono:

- misurazioni goniometriche

- scala di Berg

- UPDRS parte III e scala H & Y

- Mini mental state evaluation

- Test della fluorescina utilizzando la lampada di Wood per valutare la deglutizione

Risultati

lo studio è tuttora in corso per cui non abbiamo dati preliminari.

IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE AVANZATA. DALL'APOMORFINA ALLA DUODOPA O ALLA DBS: A CIASCUNO IL SUO

¹E. Fincati, ²S. Tamburin

¹ Clinica Neurologica, Policlinico G.B. Rossi, Verona

² U.O. di Neurologia, Casa di Cura Pederzoli, Peschiera del Garda, Verona

Background

Le fluttuazioni motorie rappresentano il problema clinico più rilevante della Malattia di Parkinson complicata (MPC).

Oltre alla terapia orale (TO), le strategie per il trattamento della MPC sono costituite da infusione continua di apomorfina sottocute (APO), infusione di levodopa endoduodenale (DUO) e stimolazione cerebrale profonda dei nuclei subtalami (DBS).

Non esistono studi comparativi tra questi trattamenti e spesso la scelta dipende dall'esperienza del singolo clinico o dalla disponibilità di uno o più di essi nel Centro Parkinson cui afferra il paziente.

Obiettivi

Valutare la qualità della stimolazione dopaminergica continua con APO in un gruppo di pazienti con MPC, confrontandola, nei drop-out, con quella ottenuta da DUO e DBS.

Soggetti e metodi

Sono stati reclutati 33 soggetti consecutivi, affetti da MPC ($H\&Y \geq 2.5$, $MMSE \geq 24$, OFF severi e prolungati, distonie-OFF, discinesie-ON interferenti col movimento volontario) trattati con APO.

Sono state confrontate le caratteristiche cliniche dei soggetti tuttora in APO (8) e dei 25 drop-out trattati con DUO (14), DBS (4) o ritornati a TO (7), secondo la loro volontà, qualora i criteri di inclusione lo consentissero.

L'analisi statistica è stata eseguita con ANOVA e analisi post-hoc con correzione di Bonferroni per le variabili continue e con il test di chi-quadro per le variabili dicotomiche.

Risultati

Il trattamento con APO non ha determinato variazioni di UPDRS-III e H&Y in fase ON ed OFF o del dosaggio di levodopa - equivalenti rispetto alla TO, ma un significativo miglioramento delle ore di OFF, del punteggio alla Scala di Goetz e delle distonie OFF.

Le cause dei drop-out da APO (spesso > 1 per paziente) erano costituite da allucinazioni, stato confusionale, sonnolenza eccessiva, lesioni cutanee, scarso controllo delle fluttuazioni motorie, scompenso cardiaco, ipotensione ortostatica.

Lo switch da APO ad altro trattamento non ha determinato variazioni di UPDRS-III e H&Y in fase ON ed OFF, del dosaggio di levodopa-equivalenti.

Il trattamento con DUO ha mostrato una significativa maggiore efficacia rispetto ad APO per ore di OFF e punteggio alla Scala di Goetz ma un lieve maggior numero di discinesie.

Conclusioni

Seppur efficace nel controllo della MPC, la terapia con APO presenta un discreto numero di effetti collaterali.

I dati ottenuti nei drop-out da APO indicano che i vari trattamenti mirati a produrre una stimolazione dopaminergica continua sono piuttosto sovrapponibili, se si esclude una lieve prevalenza delle discinesie e riduzione degli OFF nei pazienti in DUO vs APO.

Abbiamo documentato la presenza di un gruppo di pazienti, le cui fluttuazioni motorie non sono state adeguatamente controllate da APO, ma che hanno ben risposto a DUO o DBS. Tutte le modalità di trattamento sono state associate ad una riapertura della finestra terapeutica, che sembra perdurare anche dopo la sospensione della specifica terapia.

INDAGINE DELLA MUTAZIONE MITOCONDRIALE "MERRF" A8344G IN UNA POPOLAZIONE DI MALATTIA DI PARKINSON SPORADICA

D. Frosini, M. Mancuso, L. Petrozzi, V. Nicoletti, E. Unti, G. Siciliano, U. Bonuccelli, R. Ceravolo, L. Murri

Clinica Neurologica - Dipartimento di Neuroscienze - Università di Pisa

Introduzione

La disfunzione mitocondriale rappresenta un importante meccanismo di apoptosi in molte malattie neurodegenerative.

Molti studi hanno evidenziato una alterazione dei meccanismi mitocondriali e un aumento dello stress ossidativo nel tessuto cerebrale e periferico dei pazienti con Malattia di Parkinson (MP) sporadico, supportando l'ipotesi che i mitocondri possano avere un ruolo importante nello sviluppo di MP e che in una percentuale dei casi singole mutazioni mitocondriali possano essere causa diretta di MP.

Mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA) sono state correlate allo sviluppo di parkinsonismo e recentemente è stato descritto un paziente di 66 anni affetto da parkinsonismo responsivo alla terapia dopaminergica, iperCKemia e biopsia muscolare negativa per fibre "ragged red" e per reattività alle Cox con positività per la mutazione "MERRF" A8344G sul gene tRNA^{lys} del mtDNA.

Scopo dello studio

Valutare la presenza della mutazione mtDNA "MERRF" A8344G in un gruppo di pazienti con MP sporadica.

Metodi

Sono stati analizzati 159 pazienti italiani (90 maschi, 69 femmine, età media 67.51 ± 10.57 anni, range 28-84 anni) con MP sporadica diagnosticata secondo i criteri di Gelb.

L'età di esordio media era di 56.94 ± 10.75 anni (range 19-72 anni).

Previo consenso informato è stato eseguito prelievo ematico e successiva estrazione del DNA con ricerca della mutazione A8344G secondo i metodi standardizzati.

Risultati

Nessuno dei pazienti era portatore della mutazione A8344G sul DNA dei linfociti esaminati.

Conclusioni

I nostri risultati non supportano l'ipotesi che la mutazione mitocondriale A8344G "MERRF" sia una frequente causa di MP.

La ricerca di tale mutazione dovrebbe pertanto essere limitata ai pazienti in cui il parkinsonismo è associato ad altri segni o sintomi suggestivi di malattia mitocondriale.

UN NUOVO APPROCCIO SPERIMENTALE PER COMPRENDERE LA NEURODEGENERAZIONE: ANALISI E PURIFICAZIONE DI SINGOLE INCLUSIONI

1F. Fulceri, 1I. Tamburini, 1F. Bertini, 2A. Casini, 1A. Paparelli, 1,2F. Fornai, 1P. Lenzi

1 Department of Human Morphology and Applied Biology, University of Pisa, Pisa

2 Dipartimento di Patologia Sperimentale, Università di Pisa

3 I.R.C.C.S. I.N.M. Neuromed, Pozzilli (IS)

Molte malattie neurodegenerative con disordini del movimento (come la malattia di Parkinson) sono caratterizzate dalla presenza di inclusioni neuronali.

Nonostante le inclusioni siano ben documentate, la loro struttura non è ancora stata del tutto chiarita a causa delle difficoltà incontrate nel riprodurle in modelli sperimentali e nell'isolarle.

Per questi motivi, solo pochi modelli sperimentali sono riusciti a riprodurre le inclusioni neuronali e ancora meno sono riusciti a isolarle dai neuroni.

Quest'ultimo aspetto è estremamente critico in quanto la comprensione della composizione e della struttura delle inclusioni potrebbe chiarire gli aspetti fondamentali per la progressione della malattia.

In questo studio, per mezzo di centrifugazioni successive abbiamo isolato differenti frazioni cellulari.

Tra queste, la frazione mitocondriale è risultata quella più ricca di inclusioni neuronali.

Per ottenere inclusioni specifiche abbiamo utilizzato Ab11 biotinilati diretti contro Abl anti α -sinucleina o ubiquitina.

Infatti, questi antigeni caratterizzano le inclusioni neuronali.

Per isolare selettivamente le inclusioni marcate con α -sinucleina abbiamo utilizzato delle "beads" (sfere) magnetiche coniugate con la streptavidina.

In breve, le "beads" presentano un monostato costituito da streptavidina legata covalentemente alla superficie idrofobica della "bead", cioè per ogni molecola di streptavidina ci sono 3 - 4 siti disponibili per il legame alla biotina.

L'Ab11 biotinilato viene aggiunto alla frazione mitocondriale per formare un complesso con il target specifico.

Questo complesso viene poi incubato con le beads.

In questo modo si forma un complesso biotina streptavidina in modo che le inclusioni siano adese alle beads.

Per escludere reazioni aspecifiche abbiamo ulteriormente purificato le beads legate alle inclusioni usando un magnete che permette di trattenere nel campione soltanto quelle strutture che sono covalentemente legate alle beads.

In questo modo dopo la rimozione del supernatante siamo stati in grado di ottenere soltanto inclusioni marcate con α -sinucleina.

La stessa procedura è stata seguita per isolare inclusioni marcate con ubiquitina.

Le inclusioni contenute nel campione sono state processate per la microscopia elettronica e analizzate ad alto ingrandimento usando il microscopio elettronico a trasmissione Jeol Jem SX-100.

In questo modo, siamo stati in grado di confrontare le inclusioni marcate con ubiquitina e con α -sinucleina con quelle contenenti entrambi gli antigeni.

In seguito alla stimolazione con una sostanza neurotossica abbiamo ottenuto che il numero di inclusioni isolate marcate con α -sinucleina sono più alte di quelle marcate con ubiquitina, con un rapporto di 400:1.

Questa discrepanza potrebbe essere dovuta al fatto che α -sinucleina si posiziona alla periferia dell'inclusione mentre l'ubiquitina al centro.

Tuttavia, quando effettuiamo una doppia marcatura soltanto il 5% delle inclusioni legate a α -sinucleina risulta marcato con ubiquitina, confermando che le inclusioni neuronali si marcano più frequentemente con α -sinucleina che con ubiquitina.

Inoltre abbiamo potuto confrontare l'analisi proteomica ottenuta su cellule contenenti inclusioni con quella ottenuta dalle inclusioni isolate.

Questo studio rappresenta un approccio nuovo per studiare la struttura delle singole inclusioni e ci permette di stabilire la loro maturazione dinamica

IL TRATTAMENTO RIABILITATIVO MIGLIORA LA DEVIAZIONE ASSIALE DEL TRONCO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

¹A. Furnari, ^{2a,3}M. Bartolo, ^{2a,3}C. Tassorelli, ^{2b}C. Pacchetti, ^{2a,3}S. Buscone, ^{2b}R. Zangaglia, ¹P. Bramanti, ^{2,4}G. Nappi, ^{2a,3}G. Sandrini

1 *RCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo", Messina*

2 *Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson, IRCCS C. Mondino, Pavia (2a Unità di Riabilitazione Neurologica - 2b Unità Parkinson e Disturbi del Movimento)*

3 *Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Pavia*

4 *Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza"*

Le anomalie posturali rappresentano una caratteristica tipica della malattia di Parkinson (MP). Oltre alla camptocormia, è stata recentemente documentata, in casi isolati, la presenza di una flessione laterale del tronco sul piano sagittale.

Numerosi studi sono stati condotti sulla parziale riducibilità dei vizi posturali più comuni con la terapia farmacologica da sola o in associazione alla fisioterapia, mentre scarsa attenzione è stata attribuita all'efficacia del trattamento riabilitativo nel caso della deviazione assiale del tronco.

Lo scopo di questo studio è pertanto la valutazione degli effetti del trattamento riabilitativo motorio e posturale nel controllo/recupero della flessione laterale della colonna in pazienti affetti da MP.

Sono stati studiati 10 pazienti (5M, 5F), età media di 71 anni, durata di malattia 8 anni, affetti da MP in accordo ai criteri diagnostici U.K Parkinson's Disease Society Brain Bank.

Le acquisizioni sono state eseguite utilizzando un sistema di analisi computerizzata del movimento ELITE (BTS Milano, Italia) composto da 6 telecamere (100Hz).

Il protocollo di registrazione ha previsto il posizionamento di 9 markers retroriflettenti nei seguenti punti di repere anatomici: C7, AC (acromion dx/sn), T6, L1, ASIS (spina iliaca anterosuperiore dx/sn), PSIS (spina iliaca posterosuperiore dx/sn).

Secondo il nostro modello anatomico sono stati presi in considerazione i gradi di asimmetria dx/sn (GA) relativi ai seguenti angoli: AC-C7-T6(ACT), ASIS-T6-L1(ATL), ASIS-C7-T6(SCT), ASIS-C7-L1(SCL).

Le acquisizioni, relative a movimenti di flessione/estensione e di inflessione dx/sn della colonna, sono state eseguite sia in statica, per l'analisi delle asimmetrie dx/sn della colonna, che in dinamica per lo studio dell'escursione articolare (ROM) del rachide.

Ogni paziente è stato registrato prima e dopo avere praticato un ciclo di riabilitazione neuromotoria della durata di 4 settimane con sedute quotidiane di fisioterapia della durata di 60 - 90 minuti.

I dati ottenuti hanno evidenziato una riduzione della flessione laterale del tronco in dimissione rispetto all'ingresso (pre-trattamento: $18.8 \pm 7.4^\circ$; post-trattamento: $5.5 \pm 1.4^\circ$), con un aumento del ROM verso il lato di deviazione (pre-trattamento: 8.7 ± 0.8 ; post-trattamento: 14.8 ± 2.8).

Anche le asimmetrie dei 4 angoli presi in considerazione risultavano nettamente ridotte in dimissione rispetto al valore registrato all'ingresso.

I dati dello studio evidenziano come la deviazione assiale del tronco nella MP possa beneficiare di un ciclo di trattamento riabilitativo neuromotorio.

Ulteriori studi, che prevedano l'ampliamento del campione e la valutazione in follow-up, saranno necessari per stabilire l'entità dell'efficacia del trattamento e la persistenza del recupero funzionale.

STUDIO DELLA PLASTICITA' CORTICALE MEDIANTE STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA RIPETITIVA IN UN PAZIENTE CON APRASSIA PRIMARIA PROGRESSIVA

**M. Gabriele, E. Giacomelli, F. Gilio, A. Conte, E. Iacovelli, V. Frasca, C. Marini Bettolo,
N. Scaldaferrì, A. Campanelli, A. Trebbastoni, M. Prencipe, A. Berardelli, M. Inghilleri**

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma La Sapienza

Scopo del presente studio è stato valutare l'eccitabilità della corteccia motoria primaria dell'emisfero destro e dell'emisfero sinistro mediante applicazione della metodica di stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) in un paziente (72 anni) con aprassia primaria progressiva della mano sinistra insorta da circa sei mesi e lentamente ingravescente.

La valutazione neuropsicologica ha evidenziato solo un'aprassia ideomotoria della mano sinistra, l'esame clinico generale, gli accertamenti di laboratorio, neurofisiologici (EEG, potenziali evocati somatosensoriali e motori ai quattro arti, riflessi di lunga latenza) e di immagine (RM) cerebrale sono risultati nella norma.

L'esame SPECT con tecnezio-99m ECD (20 mCi iv) ha documentato un'atrofia corticale iniziale ed una riduzione della perfusione della corteccia fronto-parietale destra.

Valutazioni cliniche e neuropsicologiche nei 12 mesi successivi allo studio hanno evidenziato un peggioramento del disturbo prassico.

La rTMS è stata erogata in treni di 10 stimoli alla frequenza di 5Hz ed intensità pari al 120% della soglia motoria a riposo sull'area motoria per il muscolo I interosseo dorsale.

La stimolazione è stata effettuata con il paziente a riposo ed entrambi gli emisferi sono stati studiati.

Sono state valutate la soglia motoria a riposo e le modificazioni dell'ampiezza del potenziale evocato motorio (PEM) durante il corso dei treni.

La rTMS erogata sull'area motoria dell'emisfero di sinistra ha prodotto un normale incremento di ampiezza del PEM durante il treno (facilitazione del PEM).

La rTMS erogata sull'area motoria dell'emisfero di destra ha evidenziato una riduzione dell'ampiezza del PEM durante il treno di stimoli.

La soglia motoria a riposo è risultata simile nei due emisferi.

Poiché la rTMS modula l'eccitabilità dei circuiti corticali mediante meccanismi di plasticità sinaptica a breve termine, i nostri risultati suggeriscono la presenza di una alterazione della plasticità corticale nell'emisfero affetto.

Nel caso in esame, tale alterazione correla con la lateralizzazione della manifestazione clinica dell'aprassia.

BASSE DOSI DI OLANZAPINA IN UN CASO DI DISTONIA RESPIRATORIA IN CORSO DI MALATTIA DI PARKINSON AVANZATA

G. Gambaccini, M. P. Virgili, C. Pizzanelli, G. Moscato, G. Geri, R. Galli

UO Neurofisiopatologia O.C. "F. Lotti" - Pontedera - AUSL 5 - Pi

Viene riportato il caso di una paziente di 71 anni affetta fin dall'età di 60 da malattia di Parkinson (MP) esordita in forma rigido - acinetica con lateralizzazione destra.

Al momento dell'osservazione ambulatoriale la paziente presentava una sindrome fluttuazioni/discinesie con fluttuazioni di tipo prevedibile e imprevedibile, discinesie di picco al tronco e ai 4 arti di severa entità e distonie dolorose a carico degli arti inferiori di inizio-fine dose; era inoltre presente una moderata depressione del tono dell'umore.

Lamentava inoltre frequenti episodi notturni di dispnea associati a blocco motorio pressoché completo e a dolore toracico, che si risolvevano parzialmente dopo somministrazione di apomorfina 3 mg sc.

In occasione di uno di tali episodi era giunta in Pronto Soccorso, ove fra gli altri esami erano stati effettuati Rx torace, ECG, esami ematici con dosaggio "enzimi cardiaci".

Tutto era risultato nella norma.

Durante i periodi non ictali la paziente presentava normale funzione respiratoria né era presente dolore toracico.

La paziente al momento dell'osservazione assumeva terapia con levodopa/carbidopa 100+25 mg x 4/die, entacapone 200 mg x 4/die, pramipexolo 0.7 mg x 3/die, paroxetina 20 mg/die, apomorfina 3 mg s.c al bisogno nei periodi off (in media 3 somministrazioni/die).

All'esame obiettivo neurologico i punteggi UPDRS risultavano: sub II (fase on): 12; (fase off) 24- sub III (fase on): 18; (fase off): 32; lo stadio Hoehn & Yahr era 3.5.

La paziente veniva sottoposta a TC torace con mdc; prove di funzionalità respiratoria, eocardiogramma, ECG sec. Holter: tali esami risultavano nella norma.

Basandoci su tali reperti e sugli aspetti clinici del disturbo notturno veniva diagnosticata una possibile forma di distonia respiratoria.

Veniva quindi consigliata terapia con Olanzapina 2.5 mg la sera con risoluzione della sintomatologia dopo circa una settimana.

Ad un successivo follow up di 3 mesi la paziente continua a non presentare i sintomi respiratori notturni precedentemente lamentati.

Un coinvolgimento della funzione respiratoria viene frequentemente riportato in corso di MP specie nelle fasi avanzate e, fra i sintomi non motori della MP, la dispnea risulta particolarmente disabling per il paziente.

Basse dosi di olanzapina sono risultate utili nel trattamento del disturbo respiratorio notturno della paziente a conferma dell'efficacia, documentata in letteratura, degli antipsicotici atipici come olanzapina nel trattamento di alcuni movimenti involontari, quali distonie e discinesie.

RUOLO DELLE CITOCINE NELLA PATOGENESI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

S. Giraud, M. Zibetti, C. Azzaro, M. Rosso, B. Bergamasco, L. Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Introduzione

L'eziopatogenesi della malattia di Parkinson (MP) resta tuttora sconosciuta sebbene diversi studi suggeriscano il coinvolgimento di una risposta infiammatoria mediata da citochine. L'attivazione della microglia nella substantia nigra pars compacta e l'aumento dei livelli delle citochine nel fluido cerebrospinale in pazienti affetti da MP così come l'aumento dei livelli plasmatici di TNF- α e IL-1 β in modelli animali inducono ad ipotizzare l'attivazione di una risposta proinfiammatoria in grado di indurre un feed-back negativo nelle aree cerebrali danneggiate del parenchima compresa l'accelerazione della morte neuronale. Tuttavia, non è stato ancora chiarito se questi cambiamenti a livello infiammatorio siano responsabili attivamente della morte delle cellule nervose o se possano svolgere un ruolo protettivo nella neurodegenerazione.

Un recente studio condotto in vitro e su un modello murino ha dimostrato come la neutralizzazione del TNF- α solubile attenui la perdita di neuroni dopaminergici tipica della MP.

Dato il coinvolgimento del sistema immunitario nonché l'esigenza clinica di individuare dei marker biochimici periferici utili nella diagnosi differenziale della MP abbiamo indirizzato questo nuovo studio alla ricerca di una correlazione geno-fenotipica dell'espressione di alcune citochine nella MP.

Metodi

Questo lavoro è stato condotto su un gruppo di 100 pazienti affetti da MP e uno di 100 soggetti di controllo, non affetti da malattie neurologiche e controllati per patologie infiammatorie acute o croniche, tramite l'ausilio di tecniche biochimiche e di biologia molecolare.

Sulla base di recenti studi inerenti la stretta connessione esistente tra i patterns genici polimorfici di diverse citochine e il livello di trascrizione genica abbiamo analizzato i genotipi e le frequenze alleliche di quattro diversi polimorfismi: TNF- α , IL-1 α , IL-1 β e IL-6.

All'indagine genetica è seguita un'analisi statistica mirata alla correlazione tra le frequenze alleliche per i quattro polimorfismi studiati e la MP.

Contemporaneamente è stata eseguita un'analisi quantitativa del livello plasmatico delle stesse citochine finalizzata alla ricerca di un'associazione con i livelli attesi per tipologia di pattern genico.

Risultati

Questo studio incrociato fra popolazione affetta da MP e controlli tramite il duplice approccio genetico e biochimico permette di verificare il rapporto tra la quantità di proteina realmente espressa a livello linfocitario, per le quattro citochine indagate, e il pattern fisiologico atteso sulla base dello studio genetico.

Tale correlazione geno-fenotipica è un'indagine di primo livello ma potrebbe risultare anche un ottimo strumento di screening per identificare le casistiche più significative da sottoporre ad una successiva analisi proteomica.

In questo modo i dati inerenti le singole citochine proinfiammatorie studiate verrebbero interpretati in un contesto metabolico- cellulare più ampio ed esaustivo.

In base ai dati già pubblicati su modelli animali è ipotizzabile che i risultati del nostro studio possano fornire informazioni di rilievo sul ruolo dell'infiammazione nella patogenesi della MP.

PREVALENZA DI REM SLEEP BEHAVIOUR DISORDER (RBD) PRIMA E DOPO LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI PARKINSON: FATTORI CLINICI ASSOCIATI

1a M. Glorioso, 1a C. Pacchetti, 1a R. Zangaglia, 1b R. Manni, 1b M. Terzaghi, 1a M. Ossola, 1a S. Cristina, 1,2 G. Nappi

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 Centro di Medicina del Sonno)

2 Dipartimento di Neurologia ed Otorinolaringoiatria, Università La Sapienza, Roma

Introduzione

il disturbo comportamentale in sonno REM (REM Sleep behaviour disorder - RBD) è considerato un sintomo potenzialmente predittivo delle sinucleinopatie ed in particolare di Malattia di Parkinson (MP).

Pazienti e metodi

per valutare la prevalenza di RBD prima della diagnosi di MP (RBD pre - PD) abbiamo ottenuto informazioni retrospettive da 289 pazienti (e loro "care-giver") con Malattia di Parkinson sottoposti ad intervista strutturata ed al questionario a risposta multipla sui disturbi del sonno. In modo conservativo, i pazienti che riferivano RBD entro i 3 anni precedenti la diagnosi clinica erano considerati RBD post - PD.

Risultati

77/289 pazienti (26,6%) presentavano RBD clinico. La prevalenza di RBD prima della diagnosi di MP è pari al 9,7% (n=28/289).

In particolare il 6,5% (n=19/289) dei pazienti riferiva che il RBD era iniziato da un periodo imprecisato molti anni prima della malattia mentre il 3,1% (n=9/289) riportava l'esordio almeno 3 anni prima della diagnosi di MP.

La prevalenza di RBD dopo la diagnosi di MP è pari al 16,9% (n=49/289).

L'analisi multivariata (di regressione logistica) mostra come il RBD sia associato alla sonnolenza diurna (OR, 1.970), all'età (OR, 0.508) e nei PD con RBD successivo alla diagnosi alla durata di malattia (OR, 1.058).

L'età d'esordio dei sintomi motori è più tardiva nei pazienti in cui il RBD clinico predice di molti anni la MP (P< 0.04).

Conclusioni

- i) il RBD anticipa la Malattia di Parkinson solo in una piccola percentuale di soggetti;
- ii) la maggior durata di RBD non è un fattore in grado di anticipare l'esordio del parkinsonismo;
- iii) la prevalenza di RBD dopo la diagnosi di MP è correlata alla durata di malattia.

EFFETTO DI UN CARICO DI MELEVODOPA SULLA COMPONENTE TARDIVA DELLA CONTINGENT NEGATIVE VARIATION (CNV) IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

M. Guido, F. Saveriano, O. Castrista, R. Goffredo, T. di Claudio, L. M. Specchio

Dipartimento di Scienze Mediche e del Lavoro, Neurologia Universitaria Università degli studi di Foggia

Scopo

Lo studio si propone di valutare l'effetto di una somministrazione orale in acuto di 300 mg di melevodopa sull'ampiezza della componente tardiva della CNV in pz di nuova diagnosi affetti da malattia di Parkinson in fase iniziale.

Metodica

Sono stati arruolati nello studio 8 pz. di nuova diagnosi affetti da M. di Parkinson probabile secondo i criteri di Gelb (Gelb et al., 1999) (7M; età media 67 ± 11 anni; durata media di malattia $2,5 \pm$ anni; 7 forme tremorigene, 1 acinetico-ipertonica; UPDRS totale medio 27,75) ricoverati presso la nostra clinica, di cui 6 già in trattamento con dopaminoagonisti (DA). Dodici soggetti normali di pari sesso ed età hanno costituito il gruppo di controllo.

L'attività EEG è stata registrata attraverso tre elettrodi Fz, Cz, Pz secondo il sistema internazionale 10 - 20 con riferimento biauricolare e terra posta in Fpz.

La CNV è stata registrata attraverso 2 stimoli acustici di diversa frequenza (S1, S2) secondo il classico paradigma oddball, con un ISI pari a 3,5 sec.

Ogni pz ha eseguito 2 registrazioni: una al baseline (T0), previa sospensione graduale nelle 48 h precedenti degli eventuali DA assunti, ed una a distanza di circa 45 min. dalla somministrazione orale di 300 mg di melevodopa (T1); a T1 i pz hanno anche eseguito l'UPDRS III ed il tapping test post-carico.

Precedentemente ai pz erano stati somministrati, oltre all'UPDRS III ed al tapping basale, tests per la valutazione neuropsicologica (MMSE e GDS).

Il t-test per dati appaiati e il test di correlazione di Spearman sono stati utilizzati per la valutazione statistica; tutti i dati sono stati analizzati tramite SPSS 13.

Risultati

Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa per MMSE e GDS tra pz e controlli.

A T0 l'ampiezza della componente tardiva della CNV (LCNV) era ridotta rispetto ai controlli ($p < 0,05$); a T1 la LCNV mostrava nei pz un'ampiezza significativamente ridotta rispetto a T0 ($p = 0,006$); lo stesso trend mostrava l'UPDRS III post-carico rispetto a quello basale ($p < 0,05$).

I punteggi del tapping erano significativamente più alti a T1 rispetto a T0 ($p < 0,05$).

La riduzione della LCNV a T1 correlava in modo lineare con la riduzione dell'UPDRS III post-carico ($p < 0,05$).

Discussione

I nostri dati confermano, come emerge da studi precedenti, una riduzione dell'ampiezza della LCNV nel pz con M. di Parkinson, verosimilmente sottesa da una disfunzione dei circuiti dopaminergici cortico - basali che modulano l'attività delle aree corticali deputate al controllo della programmazione motoria: area supplementare motoria (SMA) (Lukhanina et al., 2006, Ikeda et al., 1997).

Dato di difficile interpretazione è la riduzione dell'ampiezza della LCNV a fronte di un miglioramento clinico valutato tramite i punteggi dell'UPDRS III e del tapping test a T1.

I pochi studi esistenti sull'effetto di una terapia cronica (almeno 15 - 30 gg) con L-dopa o dopaminoagonisti sulla LCNV, che hanno evidenziato un aumento dell'ampiezza della com-

ponente rispetto al baseline, sono stati interpretati come espressione di un rimodellamento funzionale della SMA indotto dalla stimolazione dopaminergica (Amabile et al., 1986). Di converso una stimolazione dopaminergica acuta della SMA potrebbe risultare in una riduzione funzionale della stessa ad opera di meccanismi intracorticali di feedback-negativo con relativa attivazione di altre aree motorie coinvolte nella programmazione motoria che potrebbero in parte giustificare il miglioramento clinico dei pz.

Conclusioni

I nostri dati per quanto preliminari (ristretto numero di pz) sarebbero a favore dell'utilizzo della LCNV nel monitoraggio sia a breve che a lungo termine della terapia dopaminergica nei pz parkinsoniani con possibili risvolti sullo studio delle modificazioni neurofunzionali della SMA farmacologicamente indotte.

PROGRESSIONE DEL DECLINO COGNITIVO NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER E NELLA MALATTIA A CORPI DI LEWY DIFFUSI: RISULTATI DI UNO STUDIO RETROSPETTIVO

L. Kiferle, V. Nicoletti, C. Rossi, G. Tognoni, C. Pagni, I. Ghicopulos, N. Sassi, E. Unti, R. Ceravolo, L. Murri

Clinica Neurologica - Dipartimento di Neuroscienze - Università di Pisa

Introduzione

La Malattia a Corpi di Lewy Diffusi (MCLD) è un disturbo neurodegenerativo caratterizzato da declino cognitivo che, sebbene abbia un andamento marcatamente fluttuante, porta nel lungo periodo ad una severa demenza.

Esistono pochi studi longitudinali che descrivono l'andamento del declino cognitivo di questi pazienti in rapporto con quello dei pazienti affetti da Malattia di Alzheimer (MA). Sebbene alcuni di questi studi riportassero inizialmente un tasso annuale di progressione del deterioramento cognitivo dei pazienti con MCLD significativamente maggiore rispetto a quello dei pazienti con MA, studi più recenti non confermano questo dato.

Ultimamente inoltre l'accuratezza diagnostica della MCDL è stata incrementata dall'uso della SPECT con FP-CIT, un ligando del trasportatore dopaminergico.

Obiettivo

Confrontare l'evoluzione del deterioramento cognitivo dei pazienti con diagnosi di MCDL probabile con quello dei pazienti con MA probabile

Metodi

Sono stati esaminati 49 pazienti con MCDL e 42 pazienti affetti da MA omogenei per età, sesso e grado di istruzione.

Il MMSE alla valutazione basale era simile nei due gruppi. Nei pazienti con MCLD la diagnosi era stata confermata con la SPECT con FP-CIT.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione con MMSE annualmente per un periodo complessivo di 3 anni.

22 pazienti con MCLD assumevano terapia con Rivastigmina a dosaggi stabili mentre 35 pazienti con MA erano in trattamento con Donepezil o Rivastigmina a dosaggi stabili.

Risultati

Come atteso, entrambi i gruppi di pazienti hanno mostrato un peggioramento del quadro cognitivo (tasso annuale medio di riduzione del punteggio del MMSE: 4.0 ± 3.0 punti/anno nella MA e 5.0 ± 2.9 punti/anno nella MCDL).

Non sono, tuttavia, state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti nel tasso annuale di progressione del deterioramento cognitivo a 1, 2, 3 anni dalla valutazione basale (metodo della regressione lineare).

Discussione

I nostri risultati confermano che non c'è una reale differenza tra i pazienti con MCLD e quelli con MA per quanto riguarda la progressione nel tempo del declino cognitivo. Tuttavia, il MMSE consente solo una valutazione globale della funzione cognitiva non permettendo il riscontro di eventuali differenze esistenti tra le due patologie nell'ambito degli specifici domini cognitivi.

IN CELLULE PC12 L'INIBIZIONE DELL'AUTOFAGIA INDUCE MORTE CELLULARE IN SEGUITO A TRATTAMENTO CON BASSE DOSI DI METANFETAMINA E MPP+

¹G. Lazzeri, ²R. Castino, ¹M. Ferrucci, ¹E. Cantafora, ¹P. Soldani, ²C. Isidoro, ¹A. Paparelli, ^{1,3}F. Fornai

¹ Department of Human Morphology and Applied Biology, University of Pisa

² Department of medical Sciences, A. Avogadro University, Novara

³ I.R.C.C.S I.N.M. Neuromed, Pozzilli, Isernia

Nella Malattia di Parkinson un'alterazione nella degradazione proteica è implicata nelle tappe molecolari che inducono danno neuronale.

Nella cellula esistono due vie principali per la degradazione delle proteine: la via del sistema ubiquitina - proteasoma e quella della macroautofagia.

A differenza del ruolo svolto dal sistema ubiquitina-proteasoma che è stato ampiamente descritto, il ruolo dell'autofagia rimane ancora da definire, nonostante sia stata dimostrata la presenza di vacuoli autofagici nel cervello di pazienti Parkinsoniani.

Inoltre, è stato dimostrato che una sostanza d'abuso quale la metamfetamina (MA), determina degenerazione dei terminali dopaminergici e induce un elevato aumento di vacuoli autofagici sia in vivo che in vitro.

Nel presente studio, abbiamo valutato il ruolo dell'autofagia in seguito al trattamento con MA e con 1-metil-4 - fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP), una neurotossina capace di indurre parkinsonismo, allo scopo di stabilire se l'autofagia è un epifenomeno oppure se ha un ruolo nel meccanismo di tossicità e, in tal caso, valutare se il suo ruolo consiste nel contrastare o nel promuovere l'effetto neurotossico.

A tale scopo, abbiamo trattato cellule PC12 con MA (1µM) o con 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+, 50µM) per vari tempi d'esposizione, da soli e in presenza di un inibitore dell'autofagia.

Alla fine dei trattamenti abbiamo valutato la sopravvivenza cellulare e la loro morfologia per mezzo della microscopia ottica ed elettronica a trasmissione.

I risultati ottenuti dimostrano che l'autofagia è rapidamente incrementata in risposta ad agenti neurotossici e che la sua inibizione, sia farmacologica che per mezzo di una transfezione genetica che blocca il segnale mediato dal fosfatidil-inositolo-3-kinasi di classe III, determina morte cellulare per apoptosi attraverso la via mitocondriale legata a bax.

In questo studio abbiamo inoltre mostrato la co-esistenza all'interno dei vacuoli autofagici di proteine che appartengono sia sinucleina.

INFLUENZA DELLA DOPAMINA SULLA STIMA DEL TEMPO NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

T. Maci, F. Le Pira, L. Marturano, A. Nicoletti, M. Zappia

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Catania

Obiettivi

Nella malattia di Parkinson (MP) è stata descritta un'alterata percezione del tempo. Tuttavia, i pazienti misurano il passare del tempo contando mentalmente, azione che prevede una subvocalizzazione e, pertanto, l'errore potrebbe indicare un rallentamento motorio piuttosto che una vera alterazione della percezione del tempo.

Scopo del presente studio è stato di valutare in pazienti con MP la loro capacità di stimare la lunghezza di intervalli temporali brevi e lunghi e di esaminare gli effetti di una somministrazione acuta di L-dopa.

Materiali e Metodi

Sono stati esaminati 10 soggetti normali e 10 pazienti con MP (età media: $57,1 \pm 11$ anni; scolarità media: $11,2 \pm 5,1$ anni; Unified Parkinson's Disease Rating Scale: $25 \pm 11,7$ in fase ON e $29 \pm 12,4$ in fase OFF) paragonati ad un gruppo di controllo di pari età e scolarità.

E' stata analizzata la capacità di stimare il tempo per brevi (durata inferiore a 6 s) che per lunghi (da 40 s a 90 s) intervalli.

La valutazione è stata effettuata utilizzando sia una modalità che consentiva ai soggetti di contare mentalmente (metodica quantitativa) che mediante prove che impedivano al soggetto il conteggio mentale (metodica qualitativa).

Tutte le prove sono state condotte prima (OFF) e due ore dopo (ON) l'assunzione di L-Dopa.

Risultati

Per intervalli brevi di tempo i pazienti con MP presentavano significative alterazioni in fase OFF quando il conteggio mentale era possibile.

Tale condizione migliorava in fase ON senza significative differenze con il gruppo di controllo.

Quando invece il conteggio mentale non era consentito la prestazione peggiorava ulteriormente in fase ON.

Al contrario per intervalli lunghi gli errori erano presenti soltanto in fase OFF in entrambe le procedure con tendenza al miglioramento in fase ON.

Discussione

In pazienti con MP la stima di intervalli temporali è dipendente dalla presenza di dopamina.

Nella stima di intervalli brevi, la L-dopa ha un'azione paradossa: migliorativi quando vengono coinvolti meccanismi motori e peggiorativi quando prevalgono funzioni cognitive.

QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO RIABILITATIVO NELLA MALATTIA DI PARKINSON?

P. Marano, M. Seminara

Unità Operativa di Riabilitazione Casa di Cura Villa dei Gerani s.r.l., Catania

Al fine di voler impostare un corretto programma riabilitativo nella malattia di Parkinson occorre che questo segua un opportuno iter clinico-diagnostico.

Il trattamento riabilitativo deve categoricamente aver inizio contestualmente alla diagnosi di malattia ed al trattamento farmacologico.

Riconoscere l'utilità della riabilitazione, in questo ambito, è fattore di primaria importanza. Siamo ormai ben lontani dal considerare la riabilitazione quale atto rivolto alla prevenzione della "retrazione" articolare e muscolo-tendinea; il concetto di multidisciplinarietà e l'evoluzione della riabilitazione si sono attestati verso un trattamento precoce atto a mantenere e conservare il cosiddetto "benessere", tardando, quanto più possibile, le complicanze psicomotorie tipiche della patologia avanzata.

Prevenzione, intesa quindi, come un insieme di accorgimenti rivolti ad insegnare le strategie conservative della fluidità del movimento e delle attività di vita quotidiana.

Per contestualità d'intervento si intende che il paziente venga testato mediante somministrazione di UPDRS ed immediatamente addestrato all'esecuzione di esercizi, da eseguire anche al proprio domicilio, al fine di mantenere al meglio e per il più a lungo possibile le proprie performances motorie.

Le scale di valutazione che inquadrano i possibili deficit presenti nel paziente parkinsoniano sono riconosciute ed universalmente utilizzate.

Solitamente le scale sono suddivise in items che riconoscono deficit intellettivi, dell'attività di pensiero, del comportamento, del linguaggio, della deglutizione, della scrittura.

Gli items più comunemente esaminati comunque sono quelli che inquadrano essenzialmente le funzioni motorie, quali: tremore a riposo, tremore d'azione, postura, rigidità, marcia, stabilità posturale, bradicinesia, freezing, discinesie e fluttuazioni cliniche.

Alle fluttuazioni motorie, tipiche dell'avanzamento della malattia, seguiranno programmi riabilitativi intensificati ed ampliati che permetteranno al paziente la messa in atto di strategie motorie alternative.

Il paziente dovrà, inoltre, essere fortemente coinvolto nel riconoscere l'importanza che l'esercizio riabilitativo avrà lungo il percorso della sua malattia e dovrà tenerlo in massima considerazione tanto quanto l'apporto farmacologico.

Mentre l'assetto farmacologico provvederà a dare un continuum alla motricità, quello riabilitativo fornirà un grosso spazio alla conservazione del ritmo come rinforzo alle attività nervose superiori che tenderanno, con la progressione della malattia, a deteriorarsi.

I programmi riabilitativi dovranno tenere conto delle abitudini di vita di ogni singolo paziente ed essere modulati alle relative esigenze.

L'esecuzione quotidiana di esercizi prestabiliti, precedentemente concordati, sono da preferire a "maratone" trisettimanali o quindicinali dai quali il paziente non potrà trarre alcun beneficio.

Tuttavia è importante ricordare che la neuroriabilitazione si avvale ormai di numerose metodiche atte al riapprendimento di gesti motori rallentati o alterati.

E' implicito ricordare che per gesto motorio si intende anche l'attività di pensiero, la memoria, la parola e tutto quello che siamo comunemente abituati a denominare "sfera cognitiva".

In conclusione appare fondamentale sottolineare quanto questo progetto debba avvalersi della strettissima collaborazione di una équipe riabilitativa in perfetta sintonia.

Soltanto conoscendo e rispettando i campi di azione, si riuscirà in questo arduo intento.

MALATTIA DI PARKINSON ASSOCIATA A SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: REPORT DI UN CASO SPORADICO

E. Marchese, P. Mattaliano, T. Piccoli, F. Piccoli, V. La Bella

*Centro Regionale per le Malattie dei Motoneuroni, Dipartimento di Neuroscienze Cliniche,
Università di Palermo*

La descrizione di sintomi extrapiramidali di tipo parkinsoniano in pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è stata oggetto di diversi reports in letteratura (Qureshi *et al*, 1996; Zoccolella *et al*, 2002), con una frequenza stimata del 2.7% (Hideyama *et al*, 2006). E' invece molto rara l'associazione tra malattia di Parkinson e SLA, al di fuori dei noti focolai geografici di Guam e della penisola di Kii, in Giappone.

In un caso riportato recentemente da Liang T - W *et al* (2005), la paziente presentò sintomi parkinsoniani, ben controllati dal trattamento con levodopa, quattro anni prima dell'esordio della SLA con sintomi bulbari (disartria e disfagia progressive).

In quel caso l'esame autoptico dimostrò non solo una marcata degenerazione motoneuronale e della substantia nigra, ma anche la presenza di abbondanti depositi argirofili positivi alla proteina τ nei neuriti dei neuroni ippocampali, dell'amigdala e della corteccia entorinale.

In questo *report* descriviamo il caso di una paziente, tuttora vivente, affetta contemporaneamente da malattia di Parkinson e SLA ad esordio spinale.

L'esordio clinico dei sintomi parkinsoniani risale all'estate 2003 quando D.S.E., una casalinga di 55 anni, notò la comparsa di tremore a riposo e rigidità alla mano destra.

Nell'autunno dello stesso anno si accorse anche di una difficoltà crescente a dorsiflettere il piede dx, disturbo che le procurò non poco fastidio nella deambulazione.

Questi sintomi si aggravarono lentamente per tutto l'inverno successivo e nella primavera del 2004 D.S.E. accettò un ricovero in Ospedale.

In quell'occasione fu posta solamente la diagnosi di malattia di Parkinson, anche se un EMG aveva documentato una evidente sofferenza neurogena, sostenuta sul piano clinico da una marcata ipotrofia, agli arti inferiori.

Fu iniziata una terapia farmacologica con un dopaminoagonista al quale la paziente rispose in maniera eccellente, con un apprezzabile controllo dei sintomi parkinsoniani.

Il disturbo della deambulazione invece tendeva ad aggravarsi per la comparsa di una marcata rigidità piramidale ad entrambi gli arti inferiori e un evidente deficit di forza all'arto inferiore sn.

Solamente dopo alcuni mesi (gennaio 2005), in occasione di un nuovo ricovero e dopo una nuova serie di accertamenti strumentali e di laboratorio, fu posta finalmente la diagnosi di SLA - malattia di Parkinson.

Da allora la paziente ha mantenuto un buon controllo dei sintomi parkinsoniani, con riduzione del tremore e della rigidità plastica, mentre si sono progressivamente aggravati i disturbi correlati alla SLA con comparsa, nel corso del 2005 - 2006, di fascicolazioni e crampi all'addome e tronco e ipotrofia dei piccoli muscoli delle mani.

La paziente non lamenta disturbi della deglutizione e i controlli respiratori (ossimetrie seriate e spirometrie) non hanno finora documentato alterazioni della respirazione.

I genitori della paziente non sono consanguinei, la ricostruzione dell'albero genealogico non ha rivelato casi di familiari affetti da patologie neurodegenerative croniche (SLA, demenza o malattia di Parkinson/parkinsonismi).

I test genetici eseguiti (ricerca di mutazioni SOD1, DJ - 1, Park1 e Park2) non hanno evidenziato anomalie nei geni studiati. Ci ripromettiamo comunque di approfondire ed estendere lo studio genetico.

La conclusione è pertanto di un caso sporadico di complesso SLA - malattia di Parkinson.

Questo caso rappresenta un evidente sostegno all'ipotesi, suggerita da anni, ma mai chiaramente verificata, che le principali malattie neurodegenerative dell'adulto possano condividere un terreno etiopatogenetico comune (Appel, 1981; Eisen & Calne, 1992).

EFFETTO DELLA SOMMINISTRAZIONE ACUTA DI L - DOPA SUI MOVIMENTI OCULARI DI INSEGUIMENTO NELLA DIAGNOSI DI SOSPETTA MALATTIA DI PARKINSON

S. Marino, P. Lanzafame, D. Imbesi, E. Sessa, P. Bramanti

IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo", Messina

Obiettivi

Valutare i movimenti oculari di inseguimento mediante un nuovo sistema non invasivo di visione artificiale per il tracking oculare in pazienti affetti da malattia di Parkinson (MP) sospetta dopo somministrazione acuta di L-Dopa.

Background

Recenti studi neuro-patologici hanno mostrato come la diagnosi clinica di MP idiopatica non sia corretta in circa il 25% dei casi.

Rimane, quindi, la necessità di un test diagnostico semplice, economico e facilmente accettabile dai pazienti.

La risposta dei pazienti parkinsoniani al test in acuto con L-Dopa o apomorfina continua ad essere usato per confermare o meno la diagnosi MP idiopatica.

Materiali e Metodi

Sono stati studiati 10 pazienti con sospetta MP (età media = $58.5.7\pm 3.8$; stadio Hohen & Yahr (H&Y), media = 1.1 ± 0.2 ; Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) subscore motorio, media = 22 ± 3.7).

In ogni soggetto, le informazioni ottenute sono state acquisite utilizzando un sistema di visione artificiale flessibile e non invasivo, già descritto, per la generazione di stimoli visivi, in grado di misurare, analizzare e registrare i movimenti oculari orizzontali risultanti.

Nessuno dei pazienti era stato precedentemente trattato con farmaci antiparkinsoniani o dopaminergici in genere.

I dati dei pazienti con MP sono stati confrontati con quelli di un gruppo di 10 controlli normali (CN) e correlati con i valori di H&Y e UPDRS.

I pazienti sono stati valutati a tempo 0 (baseline), a tempo 1 (1h dopo la somministrazione di L-Dopa) e a tempo 2 (2h dopo la somministrazione di L-Dopa).

Essi hanno ricevuto Carbidopa - Levodopa 250 mg dopo la visita al tempo 0.

Le registrazioni dei movimenti oculari di inseguimento sono state effettuate prima della somministrazione orale di L-Dopa e di nuovo a 1h e 2 h.

Risultati

Alla visita basale, i valori dei movimenti oculari di inseguimento ottenuti dal test sono risultati inferiori nei pazienti con sospetta MP rispetto a quelli ottenuti nei CN ($p=0.01$).

Un'ora dopo la somministrazione di L-Dopa i pazienti hanno mostrato un significativo miglioramento delle performance motorie dell'UPDRS (da 22 ± 3.7 a 11.7 ± 2.9 , $p=0.001$).

I valori dei movimenti oculari di inseguimento correlavano debolmente con lo stadio H&Y ($p=0.9$) e con gli scores motori dell'UPDRS ($p=0.4$) al tempo 0.

Al contrario, un'ora dopo la somministrazione di L-Dopa queste correlazioni con lo stadio H&Y e l'UPDRS diventavano molto significative (valori dei movimenti oculari: da 0.84 ± 0.03 a 1.02 ± 0.13 ; $p=0.01$, per entrambi).

Nessuna correlazione significativa è stata riscontrata 2h dopo la somministrazione di L-Dopa.

Discussione/Conclusioni

I nostri dati suggeriscono che esistono deficit nei movimenti oculari di inseguimento nei soggetti affetti da sospetta MP e che questi correlano in maniera fortemente significativa con la somministrazione in acuto di L-Dopa.

Quindi, questo sistema per il tracking oculare, ci fornisce, in maniera non invasiva, una stima del deficit dei movimenti oculari e può essere utilizzato come conferma nella diagnosi di sospetta MP.

ELEVATA PRESENZA DI CELLULE DOPAMINERGICHE NELLO STRIATO NEONATALE: POSSIBILE PARALLELISMO CON LO STRIATO PARKINSONIANO

**¹F. Mastroiacovo, ¹C. L. Busceti, ¹F. Biagioni, ¹A. Prato, ²P. Bovolín,
^{1,3}F. Nicoletti, ^{1,4}F. Fornai**

1 I. N. M. Neuromed, Pozzilli

2 Dip. Biologia Animale e dell'Uomo, Università di Torino

3 Dip. di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università "La Sapienza", Roma

4 Di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università degli studi di Pisa

Durante il periodo neonatale le fibre dopaminergiche striatali presentano una distribuzione eterogenea.

Si osservano organizzate in aggregazioni dense, descritte come "isole di dopamina".

La distribuzione delle fibre dopaminergiche diventa uniforme durante la terza settimana di vita postatale, fase in cui le cosiddette isole di dopamina non sono più visibili e le fibre si organizzano secondo una modalità di distribuzione uniforme e completa, caratteristica della vita adulta.

L'osservazione che lo striato neonatale sia caratterizzato da zone di rarefazione delle fibre dopaminergiche, crea un ipotetico parallelismo con la condizione che si osserva nella patologia parkinsoniana.

Lo striato parkinsoniano è, inoltre, caratterizzato da un incrementato numero di cellule intrinseche con fenotipo dopaminergico.

Lo scopo del presente lavoro è stato quello di valutare la presenza di tali cellule all'interno dello striato neonatale, dato il relativo stato di denervazione dopaminergica.

Lo studio è stato condotto esaminando la presenza di cellule dopaminergiche intrastratiali nello striato di topi CD1 e a vari stadi di sviluppo neonatale (PN1, PN8, PN16, PN24 2 PN70). I cervelli sono stati esaminati mediante analisi immunistochemica di espressione di markers dopaminergici (TH=tirosina idrossilasi e DAT=trasportatore della dopamina).

I risultati dello studio hanno messo in luce la presenza di un cospicuo numero di cellule intrastratiali esprimenti TH e DAT tra il primo e l'ottavo giorno di vita postatale (PN1 e PN8) in corrispondenza della distribuzione non uniforme delle fibre dopaminergiche striatali.

Tali cellule si riducevano drasticamente di numero dal sedicesimo giorno di vita postatale, in corrispondenza della distribuzione uniforme delle fibre dopaminergiche e quindi con il venire meno della rarefazione dopaminergica striatale.

I risultati di tale studio preliminare ci consentono di ipotizzare che il processo di denervazione dopaminergica tipica della patologia di Parkinson possa avvenire percorrendo a ritroso tappe del percorso ontogenetico.

Se è così, il differenziamento di cellule intrastratiali in senso dopaminergico nella condizione denervata adulta potrebbe riepilgare la presenza di cellule dopaminergiche intrastratiali nello striato neonatale parzialmente innervato.

PREVALENZA DEI SEGNI DI DEGENERAZIONE DEL MOTONEURONE IN PAZIENTI CON DEMENZA FRONTOTEMPORALE

P. Mattaliano, V. Navarra, C. Cupidi, V. Lo Re, V. La Bella, F. Piccoli, T. Piccoli

Dipartimento di Neuroscienze Cliniche

Obiettivi

Il nostro studio si propone di identificare segni clinici e neurofisiologici di degenerazione motoneuronale in pazienti affetti da demenza frontotemporale, senza una precedente diagnosi di malattia del motoneurone.

Diversi studi hanno suggerito che la demenza frontotemporale (FTD) e la malattia del motoneurone (MND) possano rappresentare un continuum all'interno di un ampio spettro clinico-patologico.

Materiali

sono stati valutati 13 pazienti affetti da FTD (7 uomini e 6 donne), la cui diagnosi è stata posta sulla base dei criteri diagnostici di Neary.

L'età media dei pazienti era di $65,9 \pm 8,7$ anni (range: 52 - 78 anni), la durata media di malattia era 36 ± 15 mesi (range: 20 - 72 mesi).

I pazienti non avevano una diagnosi nota di MND e non sono stati selezionati sulla base della presenza di segni di coinvolgimento motorio.

Metodi

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame obiettivo neurologico e ad uno studio elettromiografico, allo scopo di valutare la presenza di segni di degenerazione del motoneurone superiore (UMN) ed inferiore (LMN), come indicato nei criteri revisionati di El Escorial per SLA.

Sono stati esplorati i distretti bulbare, cervicale, toracico e lombo-sacrale

Risultati

11 dei 13 pazienti studiati mostravano segni clinici di interessamento del UMN.

Di questi pazienti, 6 presentavano anche segni clinici di coinvolgimento del LMN quali ipotrofia muscolari (riscontrate in 5 pazienti), fascicolazioni muscolari e disfagia (in 2 pazienti).

Lo studio EM grafico ha rivelato segni di degenerazione motoneuronale (attiva e cronica denervazione) in 9 pazienti.

In particolare, in 3 pazienti che non mostravano segni clinici di coinvolgimento del LMN sono stati riscontrati segni EM grafici di degenerazione motoneuronale.

Discussione

l'85% dei pazienti mostrava segni di coinvolgimento del UMN; nel 46% dei pazienti sono stati riscontrati segni clinici di coinvolgimento sia del UMN che del LMN.

Inoltre, nel 23% dei pazienti si sono evidenziati segni EM grafici di degenerazione del LMN in assenza di alterazioni clinicamente obiettivabili.

Uno studio di follow-up è in corso per verificare l'eventuale comparsa di segni clinici di LMN nei pazienti con esclusivo coinvolgimento EM grafico, e la progressione dei segni di coinvolgimento motoneuronale nei pazienti clinicamente interessati.

Conclusioni:

le nostre osservazioni permettono di suggerire una frequente sovrapposizione tra FTD e MND, sostenendo l'ipotesi che le due sindromi possano rappresentare uno spettro clinico con un comune substrato patologico.

Inoltre il riscontro di alterazioni elettrofisiologiche in pazienti senza un coinvolgimento clinico del LMN consente di proporre l'utilizzo dell'esame EM grafico in tutti i pazienti affetti da FTD come indagine di screening per rivelare una degenerazione motoneuronale subclinica.

REGISTRAZIONE ELETTROENCEFALOGRAFICA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON TRATTATI CON STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO: È POSSIBILE OTTENERE UN TRACCIATO PRIVO DI ARTEFATTI?

¹F. Melani, ¹S. Ramat, ¹L. M. Raglione, ²F. Ammannati, ¹M. Paganini, ¹P. Marini

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli Studi di Firenze

² Neurochirurgia I, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico nel trattamento della malattia di Parkinson è un'opzione terapeutica di definita efficacia in pazienti accuratamente selezionati. Per tale metodica vengono impiantati bilateralmente a livello del nucleo subtalamico due elettrocateteri, ciascuno dotato di 4 contatti.

Per il campo elettrico conseguente all'attivazione dello stimolatore, durante l'esecuzione di esami strumentali quali EEG, ECG o polisonnografia si generano numerosi artefatti che possono rendere impossibile una corretta valutazione dei tracciati.

Mentre nella stimolazione monopolare gli elettrodi intracranici (catodo) sono riferiti alla cassa (anodo) del generatore di impulsi (IPG) posto a livello subclaveare, impostando una stimolazione bipolare gli elettrodi intracranici si comportano da anodo e catodo, con la generazione di un dipolo elettrico di minori dimensioni che dunque influenza un minor volume di tessuto.

Questa impostazione tende ad aver minor efficacia sui sintomi rispetto a quella monopolare, richiedendo in media dei voltaggi più elevati per raggiungere gli stessi effetti clinici, ma permette di ridurre gli effetti collaterali dovuti alla diffusione di corrente e di conseguenza anche la generazione degli artefatti.

Descriviamo l'esecuzione di EEG ed ECG in due pazienti parkinsoniani con stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico, paragonando l'artefatto ottenuto dalla stimolazione monopolare rispetto alla bipolare.

Un paziente di 64 anni affetto da malattia di Parkinson con stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico effettua esame EEG.

Durante la fase iniziale della registrazione la stimolazione ha una impostazione monopolare bilateralmente con contatti attivi 1 e 5 riferiti alla cassa dell'IPG.

Su tutte le derivazioni dell'EEG è presente un artefatto subcontinuo che rende impossibile l'interpretazione dell'esame.

L'impostazione bipolare monolaterale nel solo subtalamo sinistro non comporta effettive variazioni sulla qualità del tracciato.

Successivamente, impostando una stimolazione bipolare bilaterale, l'artefatto scompare immediatamente, senza che vi siano ulteriori differenze apprezzabili dopo aver spento lo stimolatore.

L'artefatto registrato sul canale ECG ha lo stesso comportamento di quello EEG durante la registrazione.

Un EEG effettuato su una paziente di 61 anni con stimolazione bilaterale del subtalamo mostra analoghi risultati, confermandone la riproducibilità.

La stimolazione cerebrale profonda con assetto monopolare causa eccessivi artefatti durante la registrazione dei tracciati EEG ed ECG; questi sono invece evitabili utilizzando una impostazione bipolare.

È così possibile effettuare tali esami strumentali senza necessità di spegnere lo stimolatore, condizione spesso mal tollerata e fonte di disagio per il paziente.

EFFETTI CLINICI DEL TOLCAPONE IN ASSOCIAZIONE CON L'INFUSIONE CONTINUA DI APOMORFINA PER VIA SOTTOCUTANEA IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON COMPLICATA DA DISCINESIE E FLUTTUAZIONI MOTORIE

N. Modugno, A. Brunetti, A. Rubino, F. Lena, F. Fornai, S. Ruggieri

IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

Dipartimento di Neuroscienze Università di Roma "La Sapienza"

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

In pazienti parkinsoniani in trattamento con infusione continuativa di Apomorfina per via sottocutanea è spesso necessario associare la Levodopa (L-Dopa).

La somministrazione orale di L-Dopa non consente di mantenere una stimolazione continua come quella esercitata dall'infusione.

Abbiamo quindi associato il Tolcapone per stabilizzare la concentrazione striatale di L-Dopa.

La scelta del Tolcapone è dovuta a studi sperimentali che hanno dimostrato che l'inibizione delle COMT modifica il catabolismo dell'Apomorfina.

L'emivita e l'area al di sotto della curva (AUC) dell'Apomorfina sono risultate maggiori dopo il trattamento con Tolcapone.

Questo studio si basa sulla possibilità che il Tolcapone possa agire sia sull'Apomorfina che sulla L-Dopa migliorando la sintomatologia clinica con un aumento del tempo di "on" riducendo la dose giornaliera di Apomorfina e di L-Dopa.

Abbiamo studiato un gruppo di 12 pazienti affetti da malattia di Parkinson complicata da discinesie e fluttuazioni motorie, in terapia con infusione continua di Apomorfina da almeno 6 mesi.

Il tempo "Off - On" è stato valutato ogni 15 giorni e la scala UPDRS ogni mese per un periodo di 3 mesi di terapia con Apomorfina per via s.c. e L-Dopa per os, prima e dopo l'introduzione del Tolcapone.

La funzionalità epatica (Transaminasi e gammaGT) è stata monitorizzata ogni 14 giorni.

Tutti i pazienti hanno ben tollerato l'associazione terapeutica ad eccezione di uno che ha presentato allucinazioni e idee deliranti per cui il Tolcapone è stato sospeso con remissione.

I restanti 11 pazienti hanno mostrato un aumento del tempo di "on" diurno e miglioramento della durata e qualità del sonno notturno.

Nessun paziente ha presentato alterazioni della funzionalità epatica né effetti collaterali. La quantità oraria di Apomorfina è stata ridotta significativamente con conseguente riduzione dei suoi effetti collaterali quali noduli sottocutanei, sonnolenza e cefalea.

Sia le discinesie che le distonie hanno mostrato una significativa riduzione per gravità e durata. Tali risultati dimostrano che il Tolcapone è in grado di ridurre la quantità giornaliera di Apomorfina e di ridurre la pulsatilità della Levodopa in assenza di effetti collaterali significativi.

Un più ampio studio è necessario per valutare in maniera più accurata questi risultati preliminari.

INFUSIONE INTRADUODENALE CONTINUA CON MELEVODOPA

A. Monge, M. Paradiso, F. Viselli

Ospedale San Giovanni Battista, Ordine di Malta, Roma

Introduzione

Il controllo delle fluttuazioni motorie e delle discinesie nelle fasi avanzate della malattia di Parkinson può risultare difficoltoso con le terapie convenzionali. Numerosi dati di letteratura hanno dimostrato un miglioramento delle complicanze motorie grazie ad una infusione enterale continua con levodopa.

Scopo del lavoro

Valutare l'efficacia clinica e la tollerabilità di una infusione intraduodenale continua con una nuova formulazione solubile di levodopa e carbidopa (melevodopa/carbidopa).

Pazienti e metodi

Sono stati valutati due pazienti affetti da malattia di Parkinson di grado severo (Hohen & Yahr=5) con gravi fenomeni di fluttuazioni motorie e discinesie non controllabili con la terapia orale, infusiva sottocutanea e non idonei al trattamento chirurgico.

I pazienti sono stati sottoposti ad infusione enterale continua con melevodopa prima tramite SNG e successivamente tramite catetere intraduodenale permanente posizionato via PEG.

I pazienti sono stati valutati in basale e dopo 1, 3, 6, 12 mesi dalla stabilizzazione della dose di farmaco, tramite UPDRS, AIMS, CGI, e BARTEL.

Veniva inoltre compilato un diario clinico delle condizioni motorie del paziente 3 giorni prima di ogni visita.

Sono stati effettuati controlli degli esami ematochimici, dei tracciati ECG e registrati gli effetti collaterali.

Risultati

Al primo mese di trattamento si sono evidenziati una significativa riduzione delle ore trascorse in OFF, della durata ed intensità delle discinesie ed una maggiore autonomia nelle attività di vita quotidiana.

Tali risultati si sono mantenuti nei successivi controlli.

I dosaggi di melevodopa somministrati sono stati rispettivamente di 120mg/h e 180mg/h per 14 ore giornaliere.

I pazienti non hanno riportato effetti collaterali.

Conclusioni

Questi dati preliminari portano a ritenere la melevodopa efficace e ben tollerata nella somministrazione intraduodenale.

PATOLOGIA VALVOLARE CARDIACA IN CORSO DI TERAPIA CON ERGOLINICI: UNA ALTERAZIONE REVERSIBILE?

¹A. Monge, ¹M. Paradiso, ¹E. M. Lizzi, ²E. Rinaldi, ²S. Basili, ¹F. Viselli

¹ Ospedale San Giovanni Battista, Ordine di Malta, Roma

² Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, Università "La Sapienza", Roma

Introduzione

Recentemente è stata dimostrata l'associazione di patologia valvolare cardiaca in pazienti trattati con pergolide o cabergolina da porre in relazione con la attivazione farmaco-indotta dei recettori 5-HT_{2B} delle cellule interstiziali valvolari.

Scopo del lavoro

Valutare con metodiche non invasive la presenza di coinvolgimento valvolare correlato all'impiego di farmaci ergolinici, nel corso del trattamento ed ad un anno dalla sospensione della terapia con pergolide o cabergolina.

Pazienti e metodi

Abbiamo studiato 15 pazienti (8 maschi e 7 femmine) di età compresa tra 50 e 73 anni (62.2 ± 7.9) i quali presentavano una gravità di malattia valutata con la scala di Hohen & Yar di 3.33 ± 0.77 .

La durata della patologia parkinsoniana era di 8.5 ± 6.1 anni.

Sei pazienti erano trattati con pergolide, 4 con cabergolina e 5 con l'associazione dei due farmaci.

La durata del trattamento era pari a 3.1 ± 1.8 anni.

Tutti i pazienti sono stati selezionati in base all'assenza di elementi anamnestici e di segni clinici di cardiopatia e di ipertensione arteriosa nonché di alterazioni all'ECG standard.

Come gruppo di controllo sono stati esaminati 28 soggetti sani di età compresa tra 48 e 69 anni (16 femmine e 12 maschi) con età media di 60 ± 9.2 anni.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad esame ecocardiografico (ECO) mono, bidimensionale e color Doppler eseguito con apparecchio Acuson Sequoia con sonda 3.5 MHz. Inoltre 5 pazienti sono stati sottoposti ad ECO di controllo dopo un anno dalla sospensione del trattamento con farmaci ergolinici.

	Pazienti (n=15)	Controlli (n=28)
Ispessimento lembi valvolari mitralici (%)	80*	3.6
Insufficienza aortica lieve (%)	46.7**	0
Insufficienza tricuspide lieve (%)	53.3	14.3
Insufficienza mitralica lieve (%)	46.7	35.7
Insufficienza mitralica moderata (%)	53.3*	0

*p < 0.001; **p = 0.002 vs controlli

Risultati

L'ECO non ha evidenziato significative differenze degli spessori parietali, delle dimensioni delle camere cardiache, della massa miocardica e della funzione sistolica del ventricolo sinistro tra pazienti e controlli.

Nei pazienti si è osservata una significativa maggiore prevalenza di ispessimento dei lembi valvolari mitralici, di insufficienza aortica lieve e di insufficienza mitralica moderata.

In 4 su 5 pazienti sottoposti al controllo di follow - up è stata rilevata una riduzione del grado di insufficienza valvolare mitralica o aortica.

Conclusioni

Il nostro studio conferma che l'impiego di cabergolina e di pergolide è associato a fibrosi valvolare cardiaca e conseguente insufficienza valvolare.

I dati preliminari di follow-up dopo sospensione del trattamento hanno evidenziato una riduzione del grado di insufficienza valvolare che sembra indicare una reversibilità della valvulopatia.

FUNZIONI COGNITIVE E SINTOMI NON MOTORI IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON: LO STUDIO PRIAMO

L. Morgante per conto del PRIAMO study group

Dipartimento di Neuroscienze, scienze psichiatriche ed anestesologiche, Università di Messina

Obiettivi

valutare la frequenza dei Sintomi Non Motori (NM) e la loro evoluzione a distanza di 12 e 24 mesi di osservazione in un campione di pazienti affetti da parkinsonismo (tipico e atipico). Obiettivi secondari dello studio sono: la caratterizzazione clinica dei pazienti con diagnosi di malattia di Parkinson (MP), la distribuzione di vari tipi di parkinsonismo e l'impatto dei sintomi NM sulla qualità di vita (QoL).

Metodi

PRIAMO è uno studio osservazionale longitudinale che si sta svolgendo in 55 centri specialistici di neurologia distribuiti su tutto il territorio italiano.

Sono stati arruolati consecutivamente soggetti adulti con diagnosi di MP o parkinsonismo in assenza di tremore essenziale.

Lo studio prevede due visite di follow-up, rispettivamente a 12 e a 24 mesi.

Ad ogni visita, i pazienti vengono sottoposti ad esame clinico e a valutazioni standardizzate dei sintomi NM.

Le funzioni cognitive generali e quelle frontali in particolare sono state valutate per mezzo delle scale MMSE (Mini Mental State Examination) e FAB (Frontal Assessment Battery).

Sono stati calcolati gli score aggiustati per età e livello di istruzione e il cut-off di 23.8 per il MMSE e di 13.48 per la FAB sono stati utilizzati per identificare disabilità cognitiva (Measso et al 1993, Appollonio et al., 2005).

Riportiamo i dati relativi alla popolazione di pazienti MP alla visita basale.

Risultati

Dei 1325 pazienti arruolati, 1072 è risultato affetto da MP.

L'età media della popolazione di pazienti con MP è di 67±9 anni; il 60% è di sesso maschile e la media dell'età di esordio è di 61±11 anni.

In media (±SD) i pazienti presentano 5.5±2.5 sintomi NM, rappresentati in prevalenza da: sintomi psichici (67%), disturbi del sonno (64%), gastro - intestinali (61%), dolore (61%), affaticamento (58%), sintomi del tratto urinario (57%).

Lo score medio della FAB diminuisce nei pazienti con sintomi NM (eccetto pazienti con sintomi di instabilità posturale) con una differenza significativa ($p<0.05$) nei pazienti con sintomi di calo di attenzione e memoria rispetto a quelli senza.

La media della differenza degli score totali nei pazienti con sintomi NM verso pazienti senza è pari a 0.8 ± 0.5 .

Per quanto riguarda la valutazione della disabilità cognitiva mediante MMSE, i pazienti valutabili sono risultati 1051 (98%), di cui l'11% con disabilità cognitiva.

La proporzione di pazienti con disabilità cognitiva è più alta in presenza di disturbi gastro-intestinali, affaticamento, apatia, calo di attenzione/memoria, disturbi psichici, disturbi respiratori ($p<0.0001$).

Conclusioni

I dati dello studio PRIAMO mostrano che i sintomi NM hanno un impatto significativo sulle funzioni cognitive, in particolare sulle funzioni frontali e sulle capacità cognitive (valutate rispettivamente con la scale validate FAB e MMSE).

LA PPN - DBS MODIFICA LE CARATTERISTICHE DEL SONNO NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON?

¹V. Moschella, ^{2,3}V. Baiamonte, ^{1,3}A. Stefani, ⁴P. Mazzone, ^{1,3}C. Caltagirone, ^{1,3}P. Stanzione, ³A. Peppe

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Clinica Neurologica, Università di Roma Tor Vergata, Roma

² Dipartimento di Neuroscienze Cliniche, Università di Palermo, Palermo

³ IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma

⁴ Neurochirurgia Funzionale e Stereotassica, CTO, ASL RMC, Roma

Il nucleo peduncolo-pontino (PPN) sembra essere un candidato per la stimolazione cerebrale profonda (DBS) per il pazienti con Malattia di Parkinson (PD) in fase avanzata. Tale struttura infatti è parte della regione mesencefalica motoria (MLR) e la modulazione della sua attività potrebbe essere in grado di migliorare le prestazioni motorie dei pazienti con PD. Come noto dalla letteratura, il PPN è inoltre implicato nei meccanismi alla base della regolazione del sonno, in particolare nella genesi della fase REM, in quanto parte del "sistema reticolare attivante-RAS".

Obiettivi

studiare l'effetto sul sonno di diversi pattern di stimolazione del PPN in pazienti affetti da PD. Materiali e metodi: quattro pazienti affetti da PD in fase avanzata (età media $62,8 \pm 2,2$, durata media di malattia $11,8 \pm 3,5$), con recente (1 anno) doppio impianto di stimolatori cerebrali (STN+PPN), sono stati sottoposti a tre diverse condizioni di stimolazione: STN-ON; STN-ON+PPN-continuo; STN-ON+PPN-ciclico (accesso di notte-speso di giorno).

Ogni condizione è stata mantenuta costante per due settimane così come i parametri di stimolo e la terapia anti-parkinsoniana.

Alla fine di ciascuna condizione, i pazienti hanno compilato tre scale di valutazione sul sonno: Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Risultati

in STN-ON i pazienti hanno presentato valori peggiori per gli Items relativi all'irrequietezza motoria notturna (PDSS item 4: PPN-OFF 5.5 ± 3 ; PDSS item 5: PPN-OFF 6.9 ± 4), alle psicosi notturne (PDSS item 6: PPN-OFF 7.7 ± 1.8 ; PDSS item 7: PPN-OFF 8.4 ± 1.7) e alla sonnolenza diurna (PDSS item 15: PPN-OFF 6.3 ± 2.2).

L'accensione del PPN soprattutto nella sua modalità ciclica ha determinato un incremento dei valori del punteggio agli stessi Items (item 4: PPN-ciclico 7.5 ± 3.3 ; item 5: PPN-ciclico 9 ± 1 ; item 6: PPN-ciclico 8.3 ± 3 ; item 7: PPN-ciclico 10 ; item 15: PPN-ciclico 8 ± 3 ; quest'ultimo dato concorda anche con i punteggi ottenuti alla ESS: STN-ON 8.9 ± 2.8 ; PPN-ciclico 4 ± 2.8).

Discussione

i dati ottenuti, sebbene su un campione limitato, sono comunque suggestivi di un'influenza della PPN-DBS sui disturbi del sonno, in particolare su quelli tipici del sonno REM (RBD, REM Behaviour Disorders), in accordo con i dati sperimentali della letteratura.

Conclusioni

La maggior efficacia dimostrata dalla stimolazione ciclica del PPN rispetto a quella continua e soprattutto rispetto alla STN-DBS sembra indicare una diretta azione del PPN sui disturbi della fase REM in pazienti affetti da PD avanzato.

II PARKINSONISMO INDOTTO DA MPTP INDUCE ALTERAZIONI A LIVELLO DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO INTESTINALE

G. Natale, O. Kastsuichenka, A. Pellegrini, A. Scatena, F. Fornai, A. Paparelli

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

Introduzione e scopo

La Malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurodegenerativa che colpisce i neuroni dopaminergici della sostanza nera, inducendo gravi sintomi motori.

Mentre gli effetti della MP sul sistema motore somatico sono ben noti, l'influenza sulla muscolatura liscia e le ghiandole del tratto digestivo è ancora poco chiaro. In particolare, non ci sono dati sulla possibile perdita di specifiche classi neuronali.

Inoltre, la mancanza di un modello appropriato che riproduca adeguatamente le alterazioni patologiche ha limitato la ricerca sulla relazione fra MP e funzioni digestive.

Pertanto, lo scopo del presente studio è stato quello di tentare di riprodurre sperimentalmente le alterazioni digestive che compaiono nei pazienti colpiti dalla MP.

Come approccio preliminare, è stata somministrata l'1-metil, 4-fenil, 1,2,3,6,-tetraidropiridina (MPTP), una neurotossina in grado di indurre parkinsonismo, per valutare, dal punto di vista morfologico e biochimico, le alterazioni presenti nel sistema nervoso periferico del duodeno e del colon di topo.

Inoltre, nei plessi mioenterico e sottomucoso è stata valutata l'immunopositività per la tirosina idrossilasi (TH), l'enzima responsabile della sintesi delle catecolamine.

Materiali e metodi

Gli esperimenti sono stati condotti su topi C57BL di 9 settimane, trattati per via intraperitoneale con MPTP (20 mg/kg x3, ogni 2 ore).

Dopo una settimana di trattamento, gli animali sono stati sacrificati mediante decapitazione. Il duodeno e il colon sono stati rapidamente prelevati e utilizzati per le indagini morfologiche e biochimiche.

In breve, piccoli campioni di tessuto sono stati fissati in formalina tamponata e processati per l'istologia di routine.

Inoltre, sezioni trasverse di duodeno e di colon dello spessore di 5 µm, sono state sottoposte all'immunistoichimica per la TH.

Altri campioni sono stati invece rapidamente congelati in ghiaccio secco prima di essere omogeneizzati, centrifugati in acido perclorico 600 µM e iniettati in un HPLC-ED per misurare i livelli di catecolamine.

Risultati e conclusioni

Nel duodeno proveniente dagli animali di controllo l'immunopositività per la TH era ben evidente sia nel plesso mioenterico che sottomucoso, presentandosi come un anello continuo intensamente marcato.

Dal plesso sottomucoso la rete nervosa risale nell'asse connettivale dei villi.

Negli animali trattati con MPTP in entrambi i plessi si osservava una marcata perdita dei neuroni immunopositivi alla TH e la marcatura ad anello appariva discontinua e più sottile.

Questi dati indicano che nel modello murino di MP indotta con MPTP si osserva una riduzione significativa dei neuroni catecolaminergici.

Considerando il ruolo fondamentale giocato dalle catecolamine nella fisiologia del tratto digestivo, questi risultati dimostrano alterazioni importanti che rappresentano il primo modello per lo studio delle funzioni digestive in corso di MP.

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

¹A. Nicoletti, ¹M. Zappia, ²A. Epifanio, ¹D. Contrafatto, ²R. Savica, ¹S. Lanzafame, ²R. Musolino, ²P. La Spina, ³U. Bonuccelli, ⁴R. Marconi, ⁵M. D'Amelio, ⁵G. Savettieri, ²L. Morgante

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Catania

² Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed Anestesiologiche, Università di Messina

³ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

⁴ Divisione di Neurologia, Ospedale Misericordia, Grosseto

⁵ Dipartimento di Neurologia, Oftalmologia, Otorinolaringoiatria e Psichiatria Università di Palermo

Obiettivi

Valutare la prevalenza della Malattia di Parkinson (MP) e delle altre forme di parkinsonismo nell'Arcipelago delle Isole Eolie.

Metodi

Abbiamo studiato la frequenza di MP e delle altre forme di parkinsonismo nell'arcipelago delle Isole Eolie (popolazione di 13.431 residenti come riportato nel censimento del 2001). Tutti i casi sono stati identificati dalle fonti mediche disponibili (archivi ospedalieri, elenchi dei medici di famiglia, prescrizioni mediche di farmaci antiparkinson, etc.).

Per garantire la completezza della raccolta dei casi a tutti i residenti al di sopra dei 40 anni è stato inviato, per posta, un questionario di screening.

Tale questionario era costituito da 5 domande specifiche per i parkinsonismi ed era stato precedentemente validato durante lo Studio Neuroepidemiologico Siciliano (SNES).

La diagnosi di MP è stata formulata sulla base degli stessi criteri diagnostici già adottati nello SNES.

I soggetti venivano considerati casi prevalenti se rispettavano tutti i criteri in data 01/01/2001 (giorno di prevalenza).

Risultati

Sono stati identificati 21 pazienti affetti da tutte le forme di parkinsonismo (17 dalle fonti mediche considerate e 4 dallo screening postale), con una prevalenza pari a 156.3/100.000 (95%CI 99.4 - 234.8).

14 dei 21 pazienti rispettavano i criteri diagnostici per MP con una prevalenza di 104.2/100.000 (95%CI 59.4-170.7) e di 422.5/100000 nella popolazione al di sopra dei 60 anni. La prevalenza aggiustata rispetto alla popolazione Italiana risultava pari a 151.7/100.000.

La prevalenza era leggermente più alta negli uomini (103.4/100.000) rispetto alle donne (105.1/100.000).

La differente prevalenza non era statisticamente significativa.

Conclusioni

Le prevalenze di tutte le forme di parkinsonismo e di MP nelle Isole Eolie risultano inferiori rispetto a quelle trovate nel precedente studio SNES

RUOLO DEI FATTORI AMBIENTALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON. STUDIO FRAGAMP

¹A. Nicoletti, ²P. Pugliese, ²G. Nicoletti, ²G. Arabia, ²G. Torchia, ³M. De Mari, ³P. Lambertini, ⁴L. Grasso, ⁴R. Marconi, ⁵A. Epifanio, ⁵L. Morgante, ⁶L. Cozzolino, ⁶P. Barone, ²A. Quattrone, ¹M. Zappia

1 Dipartimento di Neuroscienze, Università di Catania, Italia

2 Istituto di Neurologia Università "Magna Grecia" di Catanzaro, Italy

3 Clinica Neurologica, Università di Bari, Italia;

4 Divisione di Neurologia, Ospedale Misericordia, Grosseto, Italia

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

6 Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Federico II, Napoli, Italia

Obiettivi

Valutazione del possibile ruolo di fattori ambientali e riproduttivi nella patogenesi della Malattia di Parkinson (MP) mediante studio caso - controllo.

Materiali e Metodi

Lo studio FRAGAMP (Fattori di Rischio Ambientali e Genetici Associati alla Malattia di Parkinson) è uno studio caso - controllo multicentrico che ha lo scopo di valutare il possibile ruolo dei fattori ambientali e genetici nella MP.

Casi e controlli sono stati arruolati presso 6 centri di "Disordini del Movimento" dell'Italia centro - meridionale. In particolare sono stati arruolati pazienti affetti da malattia di Parkinson che soddisfacevano i criteri diagnostici proposti da Gelb et al. nel 1999.

Al fine di raccogliere dati inerenti a fattori di rischio e potenziali "confounders" è stato somministrato un questionario standardizzato semi-strutturato mediante intervista diretta.

E' stato inoltre esplorato il possibile ruolo dei fattori ormonali femminili mediante un'analisi di diversi fattori riproduttivi quali età al menarca, alla menopausa, gravidanze etc. Odds Ratios (OR) ed intervalli di confidenza al 95% sono stati stimati mediante analisi multivariata (regressione logistica).

Risultati

Alla fine dello studio sono stati arruolati 585 pazienti con MP e 480 controlli.

Tra i diversi fattori indagati dall'analisi multivariata è emersa un'associazione inversa tra fumo di sigaretta, consumo di caffè e di alcool ($p < 0.05$).

Per tutti i suddetti fattori l'effetto era dose-dipendente con un trend significativo ($p < 0.05$).

Il possibile ruolo dei fattori riproduttivi è stato indagato in 209 donne (età media 68.9+/-9.6) con MP e 109 controlli (età media 66.1+/-9.3).

L'analisi multivariata ha evidenziato un aumento del rischio significativo nelle donne che avevano una durata cumulativa del periodo gestazionale superiore a 30 mesi (Adjusted =OR 2.82; $p = 0.001$), mentre l'età al menarca, l'età alla menopausa e la durata di vita fertile non erano associate in maniera significativa con la MP.

Conclusioni

In accordo ai dati di letteratura, anche il nostro studio ha evidenziato un possibile ruolo protettivo di alcune abitudini voluttuarie, quali il fumo, l'assunzione di caffè ed alcool, sebbene l'interpretazione del ruolo di queste sostanze rimane ancora controverso.

Per quanto riguarda i fattori riproduttivi, la maggiore frequenza della MP negli uomini ed il differente profilo clinico della malattia nei due sessi (maggiore incidenza di discinesia e depressione nelle donne) ha fatto ipotizzare un possibile ruolo degli ormoni gonadici nella patogenesi della MP.

Il nostro studio ha evidenziato un possibile aumento del rischio di sviluppare la MP nelle donne con una maggiore durata del periodo gestazionale, supportano il possibile ruolo dei fattori riproduttivi nella patogenesi della MP.

IL LITIO PROTEGGE I MOTO NEURONI CHE OVER-ESPRIMONO LA CU/ZN SOD1 MUTATA ALLA POSIZIONE 93 (G93A) DALLA ECCITOTOSSICITÀ KAINATO-MEDIATA

¹M. Nutini, ¹A. Spalloni, ²P. Lenzi, ²F. Fornai, ¹P. Longone

1 Neurologia Sperimentale, Fondazione Santa Lucia, Roma

2 Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata Università di Pisa

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa progressiva caratterizzata dalla perdita di moto neuroni nel midollo, nel tronco encefalico e nella corteccia motoria.

Esistono due forme di SLA una sporadica (90-95%) ed una familiare (5-10%), nell'ambito della SLA familiare un 20% dei casi è dovuto a mutazioni puntiformi presenti sul gene della Cu/Zn superossido dismutasi (SOD1).

I topi transgenici che over-esprimono la SOD1 mutata alla posizione 93 (G93A) mostrano un fenotipo SLA caratterizzato da una progressiva debolezza e atrofia dei muscoli fino ad una totale paralisi e alla conseguente morte.

Ad oggi i meccanismi coinvolti nella morte neuronale caratteristica della SLA includono la eccitotossicità, disfunzioni mitocondriali, danno ossidativo, aberrante aggregazione proteica, disorganizzazione dei neurofilamenti e meccanismi infiammatori.

Il litio, un farmaco comunemente usato in pazienti affetti da disturbi della personalità e attacchi maniaco-depressivi, sta acquisendo una sempre maggiore importanza anche come possibile trattamento in caso di danno cerebrale acuto (ischemia) o in patologie neurodegenerative (Alzheimer's, Parkinson's, tauopatie e Huntington's).

In questo lavoro mostriamo un effetto protettivo del litio, contro l'eccitotossicità Kainato-mediata, in colture primarie di moto neuroni preparate da embrioni di topo G93A, un modello murino di SLA ampiamente studiato e caratterizzato.

Un pre-trattamento con il litio (20 min) completamente previene la mortalità dei moto neuroni G93A causata dal Kainato (100 uM, 15 min).

I meccanismi molecolari alla base della protezione del litio e il suo possibile ruolo terapeutico nella SLA verranno discussi.

(¹²³I) FP-CIT SPET E' UTILE NEL DIFFERENZIARE LA MALATTIA DI PARKINSON (PD) DAL PARKINSONISMO INDOTTO DA FARMACI (DIP)

¹S. Ottaviani, ²A. Antonini, ³I. Pasquin, ²I. Isaias, ⁴M. Steinmayr, ⁴C. Vampini, ⁵M. Pilleri, ⁵G. Nordera, ¹G. Moretto, ⁶A. Fiaschi, ⁶N. Smania, ³P. Giorgetti, ^{1,6}M. Tinazzi

1 Unità Operativa Neurologia Ospedale Civile Borgo Trento, Verona, Italy

2 Centro Parkinson, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano, Italy

3 Unità Operativa di Medicina Nucleare OC Borgo Trento, Verona, Italy

4 Unità Operativa di Psichiatria OC Borgo Trento, Verona, Italy

5 Centro Parkinson Villa Margherita, Vicenza, Italy

6 Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Università di Verona, Italy

Obiettivi:

Il parkinsonismo farmacologico è la causa più frequente di parkinsonismo secondario e spesso si sviluppa in pazienti che assumono farmaci che producono un blocco funzionale reversibile dei recettori dopaminergici (DRBAs).

Quando la terapia farmacologica può essere sospesa, si osserva la remissione dei sintomi extrapiramidali nel 40 - 70%, in un periodo variabile tra 3 ed 18 mesi.

E' classicamente sostenuto che il parkinsonismo farmacologico si caratterizzi per la simmetria dei sintomi, l'assenza di tremore e la presenza di discinesie bucco-facciali ed acatisia.

Questi sintomi possono presentarsi anche nella PD, rendendo difficile la diagnosi differenziale tra PD da DIP dal punto di vista clinico.

Lo scopo di questo studio è di valutare le immagini (¹²³I)-FP/CIT SPET in un ampio numero di pazienti che abbiano sviluppato sintomi extrapiramidali durante il trattamento con DRBAs e di correlare le immagini SPET con differenti variabili cliniche.

Materiali e metodi

Sono stati coinvolti 33 pazienti (20 donne e 13 uomini; età media 67,5 anni) che, in seguito al trattamento con DRBAs per almeno 6 mesi hanno sviluppato una sindrome extrapiramidale.

I pazienti sono stati sottoposti a (¹²³I)-FP/CIT SPET e sono stati valutati clinicamente mediante UPDRS III. 26 soggetti di sovrapponibile età e sesso sono stati utilizzati come controlli e sottoposti a (¹²³I)-FP/CIT SPET.

In base all'analisi semiquantitativa della captazione del radioligando nel caudato, putamen e striato i pazienti sono stati classificati in Gruppo I (captazione normale) e Gruppo II (captazione patologica).

I limiti di normalità della captazione sono stati ottenuti per caudato, putamen e striato calcolando la Media+/-2SD della captazione dei nuclei dei soggetti controllo.

Risultati

Il Gruppo I (SPET normale) è costituito da 18 pazienti ed il Gruppo II (SPET patologica) da 15 pazienti.

I due gruppi di pazienti non differiscono tra loro per età, durata di trattamento con DRBAs, UPDRS III totale e per i subscore tremore, rigidità e bradicinesia dell'UPDRS III (items 20 - 26) (Mann - Whitney test).

La simmetria dei sintomi parkinsoniani e la presenza di discinesie bucco-facciali, ma non il tremore e l'acatisia, sono più frequenti nel Gruppo I rispetto al Gruppo II (Chi square test).

Discussione e conclusione

Lo studio evidenzia che il parkinsonismo indotto da farmaci (DIP) può essere distinto clinicamente dalla forma degenerativa (PD).

Inoltre la (¹²³I)-FP/CIT SPET può aiutare il clinico nel determinare se la sindrome extrapiramidale sia completamente farmaco-indotta o sia secondaria ad un'esacerbazione di PD subclinico.

PATTERN DI ATTIVAZIONE CEREBRALE DURANTE COMPITI COGNITIVI VERBALI E NON VERBALI IN PAZIENTI PARKINSONIANI. STUDIO fMRI

1P. Ottaviano, 2M. Muti, 1M. Principi, 3C. Piccolini, 3L. De Santis, 1S. Caproni, 2A. Di Renzo, 4D. Frondizi, 5M. Piccirilli

1 S.C.di Neuroradiologia, 2 Servizio di Fisica Sanitaria, 3 S.C. di Neurologia, 4 Servizio di Neurofisiopatologia, Azienda Ospedaliera, Terni

5 Unità di Riabilitazione Cognitiva, Università degli Studi, Perugia

Premessa

Il tipo e la presenza di disfunzioni cognitive nella Malattia di Parkinson e nei parkinsonismi è oggetto da molti anni di ampio dibattito.

Le nuove tecniche di neuroimaging funzionale possono fornire un contributo rilevante alla discussione.

Scopo della presente indagine è di valutare se, come già documentato mediante la Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) durante lo svolgimento di atti motori, anche durante compiti cognitivi le modalità di attivazione cerebrale nella Malattia di Parkinson differiscono da quelle dei soggetti di controllo.

Soggetti e metodo

Sono stati esaminati dieci soggetti parkinsoniani, 6 uomini e 4 donne, di età compresa fra 54 e 69 anni, con durata di malattia inferiore a cinque anni, gravità inferiore al punteggio 3 della scala di Hohen e Yahr e compromissione motoria lateralizzata all'emisoma destro in quattro casi, sinistro in tre e bilaterale negli altri tre.

I soggetti sono stati esaminati mediante fMRI durante lo svolgimento di due compiti di fluency verbale silente (per categorie e per lettera iniziale rispetto al riposo) e di un compito di analisi visuospatiale (uguaglianza di due figure geometriche astratte rispetto al riconoscimento di un segnale visivo predefinito).

E' stato utilizzato un disegno sperimentale a blocchi alternati ripetuti per sei volte per periodi di 21 secondi ciascuno.

La stessa procedura è stata utilizzata per l'esame di sei soggetti di controllo, omogenei per età, sesso e scolarità.

Risultati

I dati preliminari di confronto con i soggetti di controllo suggeriscono che nei pazienti parkinsoniani si osserva:

- una maggiore variabilità interindividuale del pattern di attivazione,
- una differenza sia qualitativa (localizzazione) che quantitativa (intensità ed estensione) delle aree cerebrali coinvolte,
- la mancanza di relazioni con la gravità della sintomatologia motoria,
- la mancanza di relazioni con la durata di malattia,
- la presenza di una relazione tra il pattern di attivazione funzionale e le prestazioni cognitive.

Inoltre i risultati ottenuti suggeriscono che le differenze nell'attivazione cerebrale dipendono principalmente dall'interazione tra il tipo di compito (verbale o non verbale) e l'emisoma interessato dalla patologia (destro, sinistro o bilaterale).

E' verosimile quindi che la fMRI in una fase iniziale di malattia possa essere utilizzata come valido indice prognostico del rischio individuale di evoluzione verso una compromissione cognitiva.

Più in generale, la fMRI sembra in grado di fornire informazioni dettagliate aggiuntive sui meccanismi responsabili delle anomalie cognitive nella Malattia di Parkinson.

VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO: STUDIO PROSPETTICO CONTROLLATO A 36 MESI

1a C. Pasotti, 1b R. Zangaglia, 1b C. Pacchetti, 1a E. Sinfiorani, 2 F. Mancini, 3 D. Servello, 1b M. Ossola, 1,4 G. Nappi

1 Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson (CRIMP), IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia

1a Laboratorio di Neuropsicologia

1b Unità Parkinson e Disordini del Movimento)

2 Servizio di Neurologia, Clinica San Pio X, Milano

3 UO Neurochirurgia Funzionale, IRCCS Istituto Galeazzi, Milano

4 Dipartimento di Neurologia ed Otorinolaringoiatria, Università La Sapienza, Roma

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) dei nuclei subtalamici (NST) è considerata una terapia efficace per le fluttuazioni motorie e le discinesie nella Malattia di Parkinson (MP). Scopo dello studio è valutare, durante un periodo di 36 mesi, le modificazioni delle funzioni cognitive in pazienti con MP e sottoposti a DBS nel NST.

Pazienti e Metodi

sono stati inclusi nello studio 76 soggetti candidati all'intervento DBS - NST.

Di questi, 28 pazienti sono stati sottoposti a DBS-NST mentre 48 soggetti, pur risultando idonei, hanno negato il consenso alla procedura optando per altre tipologie d'intervento terapeutico. Tutti i soggetti sono stati valutati prima dell'intervento (T0) e dopo 36 mesi (T36).

I soggetti sottoposti a DBS-NST sono stati valutati inoltre a 1, 3, 12, 24 mesi.

Le visite includevano oltre all'esame delle funzioni motorie tramite UPDRS parte III, valutazioni neuropsicologiche mediante test per la memoria a lungo (Logical Memory Task) e breve termine (Span Verbale, Digit Span, Corsi Block tappino test), per le funzioni esecutive e frontali (Wisconsin Card Sorting Test, Fluency verbale fonologica-FAS, Matrici 47 di Raven) e a valutazioni delle funzioni affettive (Scala per l'apatia di Marin e Scala di Beck per la depressione).

Risultati

ad 1 mese dall'intervento, si osservava un significativo peggioramento delle funzioni logico-esecutive mentre le prove di memorie a breve lungo termine risultavano immutate rispetto alla valutazione basale (T0).

Alle valutazioni a 3 e 6 mesi dall'intervento tutte le funzioni, eccetto la fluency verbale fonologica, risultavano essere tornate entro i range di normalità con punteggi sovrapponibili a quelli basali. A 36 mesi dall'intervento non si rilevano variazioni significative rispetto alla valutazione basale per nessuna delle funzioni cognitive indagate.

Dal confronto con il gruppo di controllo, a 36 mesi di follow-up, non si evidenziano differenze significative tra i gruppi se non un peggioramento al FAS (DBS-NST: 24.87 ± 13.05 ; controlli 31.62 ± 9.12 $p=0.018$).

Alla valutazione tramite DSM-IV il 50% dei pazienti a 1 e 3 mesi dall'intervento mostravano un disturbo post-traumatico da stress che tendeva a migliorare durante il successivo periodo di follow-up. A 36 mesi dall'intervento, il 30% dei pazienti mostrava punteggi elevati alla scala per la valutazione dell'apatia.

Conclusioni

al follow-up a 36 mesi, emerge che i soggetti sottoposti a DBS-NST mostrano prestazioni cognitive invariate rispetto alla valutazione pre-intervento, ad eccezione di un transitorio peggioramento delle prestazioni logico-esecutive nell'immediato post-intervento. Tuttavia rispetto ai soggetti del gruppo di controllo, i pazienti operati mostrano prestazioni peggiori nelle prove di accesso al lessico.

ANTIBIOTICI E SINDROMI EXTRAPIRAMIDALI: REVIEW DELLA LETTERATURA E CASI CLINICI

K. S. Paulus, V. Agnetti, P. Galistu, G. A. Cocco, G. P. Sechi

Centro dei Disordini del Movimento, Istituto di Clinico Neurologica, Università degli Studi di Sassari

L'effetto degli antibiotici sulle malattie neurodegenerative è molto dibattuto in letteratura. La tetraciclina minociclina potrebbe avere attività neuroprotettiva e neurorestaurativa inibendo le metalloproteinasi, la microglia, l'apoptosi, ed i linfociti T con riduzione delle citochine (Blum et al., 2004).

I chinoloni, quali gatifloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, indurrebbero psicosi; la levofloxacina, invece, sarebbe responsabile di crisi comiziali (Bird et al., 2005).

Pare che l'interazione degli antibiotici avvenga sia a livello intestinale alterando la flora batterica e quindi l'assorbimento dei farmaci, sia a livello del loro metabolismo rallentandone l'eliminazione (Nakatsuda et al., 2006).

Vengono ipotizzati meccanismi di interazione con i recettori GABA, glutamatergici ed adenosinici.

I fluorochinoloni possiedono una marcata affinità per il recettore GABA-A e l'eccessiva stimolazione recettoriale starebbe alla base degli effetti collaterali degli antibiotici, quali cefalea, agitazione, confusione, disturbi del sonno, psicosi, e, raramente, convulsioni.

Nella Malattia di Parkinson, la spiromicina rallenterebbe il tempo di eliminazione della levodopa.

Risultati controversi sono riportati a riguardo della tossicità del MPTP e della somministrazione di minociclina: alcuni autori postulano un effetto protettivo contro il MPTP per inibizione della microglia; per altri, invece, la minociclina aumenta la tossicità del MPTP nei confronti dei neuroni dopaminergici per l'inibizione del reuptake della dopamina e del MPP+.

Secondo Nakatsuka et al. (2006) la claritromicina potenzia l'azione della cabergolina sia per riduzione del suo metabolismo per inibizione del citocromo P450, sia per inibizione della sua eliminazione glicoproteina P-mediata.

I fluorochinoloni eserciterebbero un'azione diretta sul SNC mediata dall'inibizione dei recettori adenosinici (Bharal et al., 2006).

Quando un paziente con MP in trattamento dopaminergico necessita di terapia antibiotica, sarà opportuno adattare momentaneamente la terapia antiparkinsoniana riducendola, o comunque, essere pronti ad una flessibile gestione farmacologica del paziente.

ATIPICI PARKINSONISMI ATIPICI: CASI CLINICI

K.S. Paulus, G. P. Sechi, P. Galistu, V. Agnetti

Centro dei Disordini del Movimento, Istituto di Clinica Neurologica, Università degli Studi di Sassari

La diagnosi differenziale tra Malattia di Parkinson e sindromi parkinsoniane atipiche è spesso difficile e necessita di una accurata raccolta anamnestica, di una valutazione clinica precisa con ripetute osservazioni nel tempo, e dell'ausilio della diagnostica neuroradiologica (RM encefalo, SPECT DAT-scan).

Ciò nonostante ci possono essere casi clinici che sfuggono alle varie classificazioni e viene perciò da chiedersi, se questi casi appartengano ad ulteriori entità cliniche o se ci possono esistere forme atipiche tra le sindromi parkinsoniane atipiche.

Un uomo di 74 anni arriva alla nostra osservazione per impaccio motorio agli arti di destra, disartria, ed instabilità motoria con rare cadute per terra.

La RM encefalo evidenzia qualche lesione gliotica diffusa, la SPECT DAT-scan è compatibile con una sindrome parkinsoniana per riduzione di captazione del radiofarmaco nel putamen sinistro.

Il paziente inizia terapia dopaminergica senza beneficio.

La SPECT cerebrale perfusionale mostra un quadro di ipoperfusione diffusa e simmetrica.

Il quadro clinico progredisce: le cadute diventano più frequenti, la voce tachifemica ed incomprensibile, festinazione, la motilità oculare appare normale.

La terapia dopaminergica viene portata a 1200mg/die di levodopa e 800 mg/die di entacapone senza alcun beneficio.

Per l'inefficacia la levodopa viene ridotta a 400 mg/die, il quadro clinico rimane stazionario.

Una donna, 69 anni, trattata per molti anni per sindrome ansioso-depressiva (mirtazapina, paroxetina, lorazepam, alprazolam) ad alto dosaggio senza beneficio, arriva al nostro Centro per delle discinesie continue oro-facio-mandibolo-cervicali a sinistra.

La terapia con cabergolina 2mg/die porta ad una lieve riduzione della sintomatologia.

La SPECT DAT-scan evidenzia una riduzione nei nuclei basali di destra.

Un potenziamento della terapia (aumento di cabergolina, levodopa, altri dopaminoagonisti) non viene tollerata e porta ad una accentuazione della clinica.

Una donna, 68 anni, presenta da circa tre anni una sintomatologia caratterizzata da mutismo, ipofonia, bradicinesia, instabilità posturale con cadute per terra, festinazione, rigidità diffusa, scialorrea, con funzioni cognitive integre, dubbia aprassia dell'arto superiore sinistro.

La RM encefalo evidenzia una atrofia dei lobi temporo-parietale bilateralmente.

La terapia dopaminergica porta solo ad una parziale riduzione della rigidità.

Nei tre casi presentati vengono soddisfatti ogni volta solo alcuni criteri diagnostici per delle forme parkinsoniane (PSP, discinesie distoniche, degenerazione cortico-basale), ma segni diagnostici importanti come la paresi di sguardo per la PSP, oppure l'assimmetria atrofica nella degenerazione cortico-basale non vengono rilevati.

In attesa dell'esame autoptico si rimane senza risposte e senza soluzioni per almeno alleviare il disagio e la sofferenza degli ammalati e familiari.

E se tali forme non fossero sindromi parkinsoniane atipiche ma entità cliniche meglio gestibili sia dal punto di vista farmacologico che riabilitativo?

Qual'è il limite tra le varie forme neurodegenerative qualora esista?

DISTURBI DEL SONNO E DISTURBI DELLA MARCIA IN PAZIENTI PARKINSONIANI SOTTOPOSTI A STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA

M. Pesare, M. Zibetti, A. Cinquepalmi, M. Lanotte, B. Bergamasco, L. Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Introduzione

I disturbi del sonno sono molto frequenti nella malattia di Parkinson (MP).

Il disturbo comportamentale in sonno REM (RBD) è una parasonnia caratterizzata dalla perdita di atonia muscolare e dalla comparsa di attività muscolare complessa durante il sonno REM.

Dal punto di vista fisiopatologico, il meccanismo che accomuna la malattia di Parkinson e l'RBD, è la degenerazione del nucleo peduncolopontino.

D'altro canto tale nucleo risulta anche implicato nella patogenesi dei disturbi della marcia tanto da essere considerato un possibile target nella stimolazione cerebrale profonda (SCP). Si è pertanto voluto indagare la possibile relazione tra i disturbi della marcia e i disturbi del sonno in pazienti parkinsoniani sottoposti a DBS del nucleo subtalamico.

Materiali e metodi

Sono stati valutati due gruppi omogenei di 25 pazienti consecutivi affetti da MP in fase avanzata (durata media della malattia prima dell'intervento: 15 anni) un anno dopo l'intervento di SCP del nucleo subtalamico (NST).

Un primo gruppo presentava in stim on/med off un mancato miglioramento della marcia (quantificato con un punteggio da 2,5 a 4 all'item 29 dell'UPDRS III) ed un secondo gruppo presentava in stim on/med off un netto miglioramento della marcia (punteggio tra 0 e 0,5 all'item 29 dell'UPDRS III).

Tra i pazienti che presentavano un peggior outcome sul sintomo marcia, 17 avevano l'RBD, mentre tra i pazienti con outcome migliore, solo 1 aveva significativi disturbi del sonno.

Risultati

Questi dati mostrerebbero una probabile correlazione tra disturbi del sonno e disturbi della marcia.

PROFILI MMPI - 2 NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON CON HEDONISTIC HOMEOSTATIC DYSREGULATION

F. Pezzella, A. Rubino, N. Caravona, P. Stirpe, G. Meco

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università La Sapienza" Roma

Disturbi comportamentali non di rado complicano il decorso della Malattia di Parkinson. Per *Hedonistic Homeostatic dysregulation (HHD)* viene intesa la disfunzione psichiatrica secondo la quale un paziente affetto da Malattia di Parkinson tende ad assumere autonomamente dosi costantemente maggiori di farmaci dopaminergici; tali pazienti tendono pertanto a sviluppare severe discinesie farmaco-indotte, tollerandole sorprendentemente (il paziente sente di star bene esclusivamente quando è marcatamente discinetico).

HHD rappresenta un quadro di estrema complessità nel quale le disfunzioni che coinvolgono le componenti motorie, comportamentali ed emotive tendono a sovrapporsi ed auto-alimentarsi.

Ciò porta a speculare sul potenziale ruolo che i nuclei della base possano ricoprire nello sviluppo di tali comportamenti aberranti quando sottoposti ad un anomala stimolazione dopaminergica.

L'analisi caso-controllo ha mostrato una correlazione diretta tra HHD e precedenti disturbi del tono umore, l'uso di dopamino-agonisti e ad altri fattori di rischio quale la familiarità per disturbi psichiatrici e l'uso di elevati dosaggi di farmaci dopaminergici.

Inoltre la somministrazione del MMPI-2 per valutare i profili psicologici in 4 pazienti, che presentavano criteri di inclusione per HHD, ha evidenziato un'alto grado di instabilità emotiva (3) ed elevati livelli di impulsività (2).

Indagare l'assetto dei profili psicologici, nei pazienti con HHD, potrebbe pertanto rappresentare non solo un valido strumento per stimare l'impatto che la terapia dopaminergica possa ricoprire sul comportamento, ma anche un idoneo tentativo per individuare eventuali tratti di personalità che possano predisporre allo sviluppo di tale sintomatologia.

RISULTATI A LUNGO TERMINE DELLA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA BILATERALE DEL GLOBUS PALLIDUS IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON: ANALISI DI TRE CASI

¹L. M. Raglione, ²F. Ammannati, ¹S. Ramat, ¹P. Marini, ³S. Molteni,
⁴A. E. Scotto di Luzio, ²P. Mennonna, ¹S. Sorbi

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Clinica Neurologica I, AOUC, Firenze

² U.O. Neurochirurgia I, AOUC, Firenze

³ Medtronic Italia Divisione Neurologica

⁴ U.O. Neurologia, Ospedale Misericordia e Dolce - Prato

Introduzione

E' da lungo tempo noto il beneficio della Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS) della parte interna del Globo Pallido (GPI) nei pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata anche a 4 - 5 anni dall'intervento.

Metodi

Abbiamo operato di DBS nel Gpi bilateralmente, tra Aprile 1997 e Settembre 1998, cinque pazienti (tre donne e due uomini) con malattia di Parkinson in fase avanzata.

I pazienti sono stati valutati con le scale Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Hohen and Yahr (HY) e Schwab and England (SE).

La valutazione pre-chirurgica e l'ultimo controllo post-operatorio (compreso in un intervallo tra 6 e 10 anni) sono stati eseguiti con (med ON) e senza (med OFF) la terapia dopaminergica.

Le valutazioni post-operatorie sono state eseguite con lo stimolatore acceso (stim ON).

E' stata valutata la variazione del punteggio delle varie scale tra la condizione basale e l'ultimo follow up.

Due pazienti sono stati persi al follow up e una terza paziente è stata successivamente operata di DBS del Nucleo Subtalamico (STN) per marcato peggioramento delle condizioni cliniche dopo 7 anni.

Risultati

Al momento dell'intervento l'età media dei 3 pazienti, che abbiamo seguito fino ad oggi, era di 56,6 anni (range 50 - 65) e la durata media di malattia era di 10,6 anni (range 7 - 18).

Rispetto alla condizione pre-chirurgica, sono stati evidenziati, a distanza di 6-10 anni, un miglioramento delle funzioni motorie (UPDRS III) in condizione di med OFF del 35%, della SE in condizione di med OFF del 128% e una riduzione delle complicanze motorie legate alla terapia dopaminergica del 36%.

Non sono stati osservati eventi avversi gravi; in un paziente un elettrodo è stato riposizionato per dislocazione post-traumatica.

Altri eventi avversi sono stati disartria in un paziente e confusione peri-operatoria in un paziente.

Conclusioni

La DBS del Gpi, nei tre pazienti analizzati, si è dimostrata essere un trattamento efficace per la malattia di Parkinson in fase avanzata, mantenendo, anche a distanza di 6-10 anni, il miglioramento delle funzioni motorie e delle attività della vita quotidiana in condizioni di med OFF, e la riduzione delle complicanze motorie legate alla terapia dopaminergica, rispetto alla situazione pre-chirurgica, senza peraltro comportare eventi avversi gravi.

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON: FOLLOW-UP A NOVE ANNI DALL'INTERVENTO

¹L. M. Raglione, ²F. Ammannati, ¹S. Ramat, ¹P. Marini, ⁴S. Molteni, ³M. Paganini,
⁵A. E. Scotto di Luzio, ²P. Mennonna, ¹S. Sorbi

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Clinica Neurologica I, AOUC, FI

² U.O. Neurochirurgia I, AOUC, Firenze

³ Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Clinica Neurologica II, AOUC, FI

⁴ Medtronic Italia Divisione Neurologica

⁵ U.O. Neurologia, Ospedale Misericordia e Dolce - Prato

Introduzione

Sono ormai ben noti i vantaggi della Stimolazione cerebrale profonda (DBS) del Nucleo Subtalamico (STN) nei pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata al follow up di 5 anni, ma al momento, non vi sono dati in letteratura per quanto riguarda i risultati a più lungo termine.

Metodi

Abbiamo analizzato prospettivamente i primi nove soggetti (quattro donne e cinque uomini), operati di DBS del STN bilateralmente, da giugno 1997 a marzo 1998, a Firenze. I pazienti sono stati valutati con le scale Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Hoehn and Yahr (HY) e Schwab and England (SE) prima dell'intervento, a cinque e a nove anni dopo l'intervento, con (med ON) e senza (med OFF) la terapia dopaminergica. La valutazioni post-operatorie sono state eseguite con lo stimolatore acceso (stim ON). Non hanno raggiunto il controllo dei nove anni tre pazienti, di cui due sono deceduti e uno è stato perso al follow up.

Risultati

Al momento dell'intervento l'età media del campione in esame era di 57,4 anni (range 47 - 66) e la durata media di malattia era di 11,7 anni (range 5-22).

Rispetto alla condizione pre-chirurgica i pazienti hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo sia ai cinque che ai nove anni per le funzioni motorie (UPDRS III) in condizione di med OFF ($p < 0,0001$) e per le discinesie (item 32 e 33 dell'UPDRS, $p = 0,032$).

Il dosaggio della terapia antiparkinsoniana (Levodopa Equivalent Daily Dosage: LEDD) è diminuito sia ai cinque che ai nove anni anche se tale riduzione non raggiunge la significatività statistica.

Una paziente ha sviluppato demenza anche se, considerando l'intero campione, non ci sono differenze significative tra la condizione pre-operatoria e i due successivi controlli per la parte I dell'UPDRS.

Non sono stati osservati eventi avversi gravi; in due pazienti è stato rimosso un elettrodo per dislocazione post-traumatica, in un paziente è stato eseguito un trapianto dermo-epidermico a livello dello scalpo per decubito del sistema in tale sede.

Altri eventi avversi sono stati disartrofia in due pazienti, confusione peri-operatoria in quattro pazienti, depressione transitoria in un paziente e apatia persistente in un paziente.

Conclusioni

La DBS del STN in pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata, correttamente selezionati, è un trattamento efficace che, anche a distanza di nove anni dall'intervento, mantiene il miglioramento delle funzioni motorie in condizioni di med OFF e la riduzione delle discinesie rispetto alla condizione pre-chirurgica, senza peraltro comportare eventi avversi gravi.

COMPLICANZE DELLA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON: ANALISI A LUNGO TERMINE

¹S. Ramat, ¹L. M. Raglione, ²F. Ammannati, ¹P. Marini, ³S. Molteni,
⁴A. E. Scotto di Luzio, ²P. Mennonna, ¹S. Sorbi

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Clinica Neurologica I, AOUC, Firenze

² Unità Operativa Neurochirurgia I, AOUC, Firenze

³ Medtronic Italia Divisione Neurologica

⁴ Unità Operativa Neurologia, Ospedale Misericordia e Dolce, Prato

Introduzione

la stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleo subtalamico (STN) è una terapia di provata efficacia per una popolazione selezionata di pazienti affetti da malattia di Parkinson. Obiettivo dello studio è l'analisi retrospettiva delle complicanze di tale procedura.

Materiali e metodi

sono state esaminate le complicanze verificatesi in una serie di 55 pazienti consecutivi sottoposti a 110 procedure bilaterali di DBS del STN nel nostro centro in un periodo compreso fra giugno 1997 e febbraio 2007.

La popolazione di pazienti comprende 28 soggetti di sesso maschile e 27 di sesso femminile, con un'età media di 60 anni (range 43-74) e una durata media di malattia pari a 13 anni (range 5-25) al momento della DBS.

La posologia media di L-dopa e di dopamino agonisti (espressa come LEDD: levodopa equivalent daily dose) assunta dai pazienti prima dell'intervento era di 1457 mg/die.

Gli eventi avversi sono stati suddivisi in eventi avversi correlati alla procedura neurochirurgica, eventi avversi correlati al dispositivo impiantato ed eventi avversi correlati alla stimolazione. Sono stati definiti eventi avversi transitori quelli con una durata inferiore ai sei mesi, persistenti quelli con una durata superiore.

Risultati

Fra le complicanze correlate alla procedura chirurgica si sono verificate due emorragie intracerebrali, una sintomatica e una asintomatica.

Un transitorio stato confusionale perioperatorio è stato osservato in 15 pazienti, sempre risoltosi spontaneamente entro pochi giorni.

In un paziente si è reso necessario il riposizionamento di uno dei due elettrocatteteri.

Le complicanze correlate al dispositivo impiantato sono state la dislocazione post-traumatica di uno dei due elettrocatteteri, verificatesi in tre pazienti, a cui è seguito l'espianto dell'elettrocattetero stesso, e l'erosione cutanea sul connettore in due pazienti, uno dei quali ha presentato anche un'erosione cutanea a livello del generatore di impulsi.

Le complicanze, motorie e non motorie, legate alla stimolazione, comprendono:

- aprassia dell'apertura delle palpebre in una paziente;
- aumento di peso in 8 pazienti;
- disartrografia transitoria in 5 pazienti, persistente in 8 pazienti;
- disturbi del tono dell'umore distinguibili in depressione transitoria in 6 pazienti,
- apatia transitoria in 3 pazienti,
- apatia persistente in 2 pazienti;
- psicosi maniaco-depressiva transitoria in un paziente,
- ipomania transitoria in un paziente.

Alcuni pazienti hanno riportato più di un evento avverso.

Conclusioni

L'incidenza di complicanze gravi legate alla DBS del STN nel nostro centro risulta essere molto bassa (0,9%).

La maggior parte degli eventi avversi osservati sono di lieve entità oppure, nel caso di eventi di maggior gravità, si tratta di complicanze rare e/o transitorie.

La DBS del STN si conferma pertanto come una terapia sicura oltre che efficace per una popolazione selezionata di pazienti affetti da malattia di Parkinson.

STUDIO PILOTA SULLA PERCEZIONE DI MALATTIA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON SOTTOPOSTI A DBS DEL NUCLEO SUBTALAMICO

¹L. Rizzi, ²L. Castelli, ¹R. Zoccali, ²M. Caglio, ¹M. Zibetti, ¹B. Bergamasco, ¹L. Lopiano

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino,

SCDU Neurologia e Riabilitazione Funzionale - Torino

² Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Torino

Obiettivo

Lo studio ha esaminato il ruolo delle rappresentazioni di malattia e delle dimensioni cognitive nell'adattamento emotivo alla Malattia di Parkinson, mettendo a confronto pazienti in trattamento con terapia farmacologica e pazienti sottoposti a DBS del nucleo subtalamico (STN). Ponendo come presupposto il modello teorico della rappresentazione mentale della malattia, elaborato da Leventhal, sono stati indagati i parametri psicologici intorno ai quali un individuo concettualizza la malattia, al fine di analizzare che ruolo giochino nei processi di adattamento e di adesione alle cure e se vi sia una variazione a seguito di intervento di DBS.

Metodi

Il campione era composto da 24 pazienti con MP di cui 12 in trattamento con terapia dopaminergica e 12 sottoposti ad intervento di DBS del STN (durata follow-up > 6 mesi). L'età media era di 62.1 anni con una durata di malattia di 14,7 e con punteggi nei range normativi ai test neuropsicologici sul profilo cognitivo generale.

Ai pazienti sono state somministrate le seguenti scale:

- IPQ-r (Illness perception Questionnaire) questionario che indaga le diverse dimensioni di malattia (identità, causa, decorso temporale, controllabilità e conseguenze);
- MHLC Scale (Multidimensional Health Locus of Control) al fine di individuare fattori di ordine sociocognitivo in grado di spiegare comportamenti connessi con la sfera della salute.

I Pazienti dei due gruppi sono stati inoltre sottoposti a valutazione neuropsicologica e comportamentale al fine di escludere la presenza di deterioramento cognitivo e/o disturbi psichiatrici rilevanti del soggetto.

Il protocollo di valutazione neuropsicologica ha indagato le funzioni esecutive frontali, la capacità di ragionamento, l'attenzione e la memoria.

Risultati

I dati raccolti mostrano che i pazienti sottoposti a procedura chirurgica, pur ottenendo dalla stimolazione un miglioramento della sintomatologia motoria, avrebbero una rappresentazione cognitiva di malattia solo parzialmente differente rispetto ai pazienti non trattati con la DBS del STN.

Tali riscontro potrebbe essere parzialmente ricondotto alla scarsa numerosità del campione e alla marcata variabilità tra i pazienti nei punteggi.

Le diverse dimensioni di malattia indagate dalla scale non hanno evidenziato differenze statisticamente significative fra i due gruppi.

Tuttavia, alcune sottoscale, quali l'identità, la causa, le conseguenze, la controllabilità e il decorso temporale della malattia evidenziano differenze tendenti alla significatività.

LA RISONANZA MAGNETICA DI DIFFUSIONE DIFFERENZIA LA DEGENERAZIONE CORTICOBASALE DALLA PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA E DALLA MALATTIA DI PARKINSON

*^{1,2}G. Rizzo, ²D. N. Manners, ¹C. Scaglione, ²C. Tonon, ²B. Mostacci, ¹P. Cortelli,
¹S. Capellari, ¹P. Parchi, ²E. Malucelli, ²B. Barbiroli, ²R. Lodi, ¹P. Martinelli*

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, ² Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata, Università di Bologna, Bologna

Introduzione

La degenerazione corticobasale (DCB) e la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) sono due malattie degenerative che rientrano nella categoria delle taupatie. Determinati segni e sintomi possono aiutare il clinico, ma la diagnosi differenziale rimane complessa.

Obiettivo

L'obiettivo del presente studio è stato di analizzare le mappe del coefficiente di diffusione apparente (ADC) in pazienti con DCB, PSP e Malattia di Parkinson (MP) per identificare dei segni obiettivi di discriminazione tra questi gruppi.

Metodo

Sono stati esaminati tredici pazienti con MP (età media 62 ± 10), dieci pazienti con PSP (62 ± 7), sette pazienti con DCB (72 ± 10) e nove volontari sani (63 ± 4) con uno scanner da 1,5 tesla.

Tutti i partecipanti hanno firmato un consenso informato.

Sono state ottenute immagini assiali pesate in diffusione (valori di b di 0, 300, 600 e 900 s/mm^2) e sono state generate le mappe di ADC.

Le regioni di interesse includevano mesencefalo, corpo calloso, talamo, caudato, putamen, pallido, braccio posteriore della capsula interna, sostanza bianca frontale e parietale.

Inoltre, sono stati generati gli istogrammi dei valori di ADC di tutti i voxel dell'emisfero cerebrale destro e sinistro separatamente e ne sono stati calcolati i valori mediani.

È stato quindi calcolato il rapporto tra i valori mediani dei due emisferi, mettendo al numeratore il valore mediano minore, definendo tale rapporto indice di simmetria (1=simmetria perfetta).

Risultati

Per quanto riguarda le regioni di interesse, utilizzando una comparazione multipla tra tutti i gruppi, è stata rilevata una differenza significativa a livello del putamen ($p < 0.001$) ed una successiva analisi tra i singoli gruppi ha mostrato che i valori di ADC nella DCB e nella PSP erano significativamente più alti rispetto ai valori rilevati nei pazienti con MP e nei controlli ($p < 0.01$).

Non sono stati rilevati valori discriminanti tra DCB e PSP.

Per quanto riguarda gli istogrammi degli emisferi cerebrali, si è rilevata una differenza significativa nei valori mediani, considerando che nella DCB risultavano significativamente più elevati, con una prevalenza dell'emisfero sinistro, rispetto a MP, PSP e controlli ($p = 0.01$).

L'indice di simmetria è risultato essere significativamente inferiore nella DCB rispetto agli altri gruppi esaminati ($p < 0.001$).

L'indice è risultato sovrapponibile in PSP, PD e controlli.

La sensibilità e la specificità dell'indice di simmetria nel differenziare la DCB da PSP, PD e controlli è risultata del 100%.

Conclusioni

I risultati del presente studio evidenziano l'utilità dell'impiego della Risonanza Magnetica di Diffusione nel differenziare la DCB da PSP e MP.

INTEGRITÀ DELLA VIA NIGRO - STRIALE IN UN GRUPPO DI PAZIENTI CON DIAGNOSI CLINICA DI DEGENERAZIONE CORTICOBASALE INDAGATA MEDIANTE SPECT CON FP - CIT

¹C. Rossi, ¹R. Cilia, ¹D. Frosini, ¹L. Kiferle, ²R. Benti, ¹V. Nicoletti,
²A. Antonini, ¹R. Ceravolo, ¹U. Bonuccelli

¹ Clinica Neurologica - Dipartimento di Neuroscienze - Università di Pisa

² Centro Parkinson - Istituti Clinici di Perfezionamento - Milano

Introduzione

La diagnosi di Degenerazione Corticobasale (DCB) è spesso resa difficile nelle fasi iniziali di malattia dalla sovrapposizione clinica con altre forme di parkinsonismo e demenza. Gli attuali criteri diagnostici presentano una alta specificità ma una sensibilità dal 35 al 48% confermata anche dalla non frequente correlazione fra il dato clinico e quello anatomopatologico.

Le metodiche di imaging strutturale e funzionale possono costituire un ausilio diagnostico anche se non sono presenti dati univoci in merito alla loro interpretazione. In particolare gli studi ad oggi disponibili hanno mostrato una ridotta captazione di traccianti per i trasportatori dopaminergici evidenziato con metodica SPECT.

Casi clinici

Descriviamo 6 pazienti con diagnosi di DCB probabile secondo i criteri clinici di Boeve valutati in due centri separati per i Disturbi del movimento.

Tutti i pazienti hanno presentato nel tempo parkinsonismo (in particolar modo bradicinesia, rigidità plastica e tremore posturale) con scarsa o assente risposta alla terapia dopaminergica (6/6), distonia (3/6), deficit dell'oculomotone (3/6), instabilità posturale (4/6), disartria (2/6), aprassia ideo-motoria (6/6), arto alieno (4/6), miocloni (5/6), astereognosia o agrafoestesia all'emilato interessato (2/6), disturbo del linguaggio (soprattutto riduzione della fluenza verbale in 5/6) e sindrome disesecutiva (4/6).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RM encefalo (con riscontro in tutti i casi di atrofia asimmetrica con maggior evidenza a carico dei lobi frontali e parietali), 4 hanno praticato PET con (18) fluorodesossiglucosio (con riscontro di ipometabolismo parietale asimmetrico in 2 casi, fronto-parietale asimmetrico negli altri 2), 2 SPECT perfusionale con etilcisteinato dime-ro (con riscontro di ipoperfusione temporo-parieto-occipitale asimmetrica).

Tutti i pazienti sono stati inoltre sottoposti a SPECT con FP-CIT con riscontro di normale captazione del tracciante in tutti i casi con positivizzazione dell'esame in due pazienti in cui è stato ripetuto a distanza di 2 anni.

Discussione

Studi SPECT con FP-CIT hanno mostrato una alterazione delle vie nigrostriatali in accordo peraltro con il dato anatomopatologico di degenerazione a carico della substantia nigra. I casi da noi descritti dimostrano invece l'integrità di tale via con successiva alterazione nelle fasi più avanzate in due dei 6 casi esaminati.

Tale riscontro potrebbe forse dipendere da una iniziale compromissione nei nostri pazienti delle aree corticali, in particolar modo a carico della corteccia parietale, con solo successivo coinvolgimento delle strutture basali.

UN NUOVO MODELLO SPERIMENTALE CHE PORTA ALLA COMPrensIONE DELLE DISFUNZIONI GENITALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

R. Ruffoli, M. A. Giambelluca, M. C. Scavuzzo, F. Fornai, F. Giannessi

Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

La malattia di Parkinson è un processo neurodegenerativo, caratterizzato da un'alterazione della pars compacta della Substantia Nigra.

Tuttavia, questa definizione appare essere troppo semplicistica, specialmente alla luce dei risultati dei più recenti studi, che hanno dimostrato un numero crescente di manifestazioni non-motorie e che non sono limitate all'ambito neuro-psichiatrico.

Nei pazienti parkinsoniani infatti, oltre a lesioni centrali che si estendono oltre il sistema dopaminergico, è stata documentata la presenza di alterazioni periferiche.

Tra queste, ben noto è il danno selettivo dei terminali noradrenergici del cuore.

Tuttavia altre anomalie interessano i sistemi digerente e riproduttivo.

In particolare, è documentata un'insufficiente produzione di testosterone.

Sulla base di queste osservazioni, abbiamo valutato se nel parkinsonismo sperimentale sia possibile documentare un deficit di sintesi di testosterone e, ove presente, se questo sia dovuto ad una alterazione dell'innervazione noradrenergica delle cellule interstiziali del testicolo e/o ad un danno primario a carico di queste cellule.

È infatti ben noto che l'innervazione noradrenergica influenza la produzione ed il rilascio del testosterone da parte delle cellule di Leydig. Il modello sperimentale di parkinsonismo è stato indotto dalla somministrazione della neurotossina 1-metil, 4-fenil, 1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP) ad alte dosi nel topo C57 Black.

In questi animali abbiamo valutato le modificazioni morfologiche e funzionali nel testicolo.

A tale scopo è stata impiegata la microscopia ottica ed elettronica a trasmissione per studiare la fine struttura dell'intersizio testicolare, l'immunoistochimica e l'immunoblotting per l'identificazione della presenza dell'enzima tirosina-idrossilasi nella stessa sede.

Inoltre, è stata misurata la noradrenalina (NA) tramite dosaggio HPLC di omogenato testicolare.

La somministrazione di MPTP determina una marcata diminuzione della immunoreattività per la tirosina-idrossilasi a livello del tessuto interstiziale testicolare.

Questo dato si associa ad una alterazione dell'ultrastruttura delle cellule di Leydig e ad una riduzione dei livelli di NA nell'omogenato testicolare.

È attualmente in corso di indagine la definizione della causa della diminuzione dei livelli di NA, ovvero se tale decremento costituisce una conseguenza della compromissione dell'innervazione noradrenergica testicolare o se dipende dalla insufficiente sintesi di NA da parte delle cellule del Leydig.

Questo studio costituisce la prima documentazione sperimentale di un danno a carico delle cellule di Leydig e di una diminuzione della produzione di NA in seguito alla somministrazione di MPTP.

I nostri risultati gettano una nuova luce sui meccanismi potenziali che stanno alla base della diminuzione dei livelli ematici del testosterone, che si osservano nella malattia di Parkinson.

SINDROMI COREICHE NON HUNTINGTON

¹E. Salvatore, ¹L. Di Maio, ¹F. Saccà, ²I. Castaldo, ³P. E. Macchia, ¹A. Filla, ¹G. De Michele

Dipartimenti di

1 Scienze Neurologiche,

2 Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare,

3 Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica, Università Federico II, Napoli.

La corea è un disturbo del movimento che riconosce molte cause, di cui la principale è la corea di Huntington (HD).

In questi ultimi dodici anni si sono rivolti all'ambulatorio delle sindromi coreiche della nostra Università circa 400 persone per sospetta HD, e tra questi, il 5% è risultato negativo all'analisi genetica.

A seconda della familiarità (dubbia nel 56%, negativa nel 23%, positiva nel 21%) e dell'età d'insorgenza (superiore ai 60 anni nel 64%, tra i 20 ed i 59 anni nel 22%, inferiore ai 20 anni nel restante 14%) nella maggior parte dei pazienti è stato applicato il seguente protocollo diagnostico: TC Cranio/MR encefalo, routine ematochimica, profilo tiroideo, screening infiammatorio, disimmune ed infettivo, ricerca acantociti, dosaggio rame e ceruloplasmina, markers neoplastici.

Recentemente inoltre è stata anche eseguita l'analisi genetica per l'ataxia spino-cerebellare 17 (SCA17).

È stato possibile formulare le seguenti diagnosi: corea iatrogena (12%), sindrome di Gilles de la Tourette (6%), distonia idiopatica (6%), distonia in corso di paralisi sopranucleare progressiva (6%), corea di Sydenham (3%), corea da sindrome da anticorpi antifosfolipidi (2%).

Cause ereditarie di corea non HD sono state identificate in due famiglie.

Nella prima famiglia risultavano affetti tre soggetti in tre generazioni.

Caratteristiche peculiari erano ipercinesie ad insorgenza giovanile e decorso benigno, con fenotipo più grave nelle generazioni più giovani.

Il riscontro di ipotiroidismo subclinico o congenito in tutti gli affetti ci ha indotto ad eseguire l'analisi genetica per mutazioni del gene del fattore di trascrizione tiroideo 1 (TTF-1), responsabile della corea ereditaria benigna.

Abbiamo così riscontrato una nuova mutazione in eterozigosi da citosina ad adenina che comporta uno stop codon (S145X).

Nella seconda famiglia risultava anamnesi positiva per demenza in tre soggetti e, nella probanda, dall'età di 50 anni, un fenotipo caratterizzato da ipercinesie coreiche, disturbo della coordinazione, alterazione dell'umore, grave deterioramento cognitivo e segni piramidali, con andamento progressivo.

La RM dell'encefalo mostrava atrofia diffusa corticale e cerebellare con iperintensità della sostanza bianca periventricolare.

L'analisi genetica ha mostrato la presenza di un'espansione (43 CAG) nel gene della TATA-box-binding protein, responsabile della SCA17.

Nel 60% dei pazienti HD-negativi della nostra casistica però non è stato possibile stabilire un'eziologia ben definita, e tra questi il 74% presentava un'età d'esordio dopo i 60 anni. Una chiara trasmissione autosomica dominante era evidente solo nel 2% dei pazienti con diagnosi non definita.

Considerato però che la corea senile verosimilmente sottende entità nosologiche distinte, ci proponiamo di ampliare l'analisi genetica includendo la ricerca di altre mutazioni a tutti i pazienti della nostra casistica, la cui diagnosi è ancora descrittiva.

DISTURBO ACINETICO ACUTO IN TROMBOSI VENOSA CEREBRALE

A. Sampietro, L. Tancredi, M. Arnaboldi

U.O. Neurologia, A. O. Ospedale S. Anna, Como

Descriviamo il caso di una paziente che presentò la comparsa di un quadro acinetico - rigido a comparsa acuta secondario a una trombosi venosa cerebrale a favorevole evoluzione.

La paziente di 45 anni aveva una anamnesi medica senza patologie di rilievo, in particolare neurologiche o psichiatriche.

Era in Terapia con EP orali da anni.

Circa dieci giorni prima del ricovero era comparsa una cefalea diffusa a tutto il capo, di media intensità, subcontinua, di tipo gravativo, senza altri sintomi di accompagnamento, senza febbre, non altri disturbi nelle settimane precedenti.

Il giorno del ricovero comparve in modo acuto un rallentamento del linguaggio ed un quadro di acinesia severa, senza alterazione della vigilanza.

L'esame obiettivo era caratterizzato da vigilanza conservata con notevole rallentamento di tutti i processi del pensiero, la comprensione era conservata, l'eloquio spontaneo assente, se stimolata rispondeva a monosillabi con eloquio ipofonico e disartrico, l'oculomozione intrinseca ed estrinseca era intatta, marcata bradicinesia ed ipertono di tipo plastico ai 4 arti, simmetrico, senza deficit stenici o sensitivi, la stazione eretta era incerta, non era in grado di camminare.

Non era presente opposizionismo.

Non segni meningei. F.O. normale.

Esami ematici nella norma.

La TAC encefalo eseguita all'ingresso mostrava una lieve ipodensità in regione talamica destra.

Fu messa in terapia con L-Dopa (Madopar 200/50 mg cp x 4/die) con lieve miglioramento del quadro motorio e del rallentamento psichico.

Una successiva RMN encefalo evidenziò una alterazione di segnale bilaterale a livello talamico che fu dapprima interpretata dai radiologi e dai neurochirurghi come di natura neoplastica.

Una rivalutazione del quadro radiologico mise in evidenza la possibile presenza di stasi venosa nel seno retto per cui esegui una angioRMN venosa che mostrò la presenza di una trombosi delle vene cerebrali profonde e del seno retto.

Fu iniziata una terapia anticoagulante con graduale miglioramento del quadro clinico nei giorni seguenti.

Successivi controlli clinici e radiologici confermarono la favorevole evoluzione con normalizzazione del quadro clinico.

Nel follow-up fu diagnosticato una neoplasia mammaria localizzata, senza secondarismi, possibile causa della trombofilia riconducibile alla trombosi venosa cerebrale.

In letteratura è riportato che solo nel 10% delle trombosi venose cerebrali vi è un interessamento delle vene cerebrali profonde, spesso con sintomi clinici connessi alla sofferenza diencefalica.

E' possibile che questi quadri all'esordio vengano interpretati come secondari a lesioni occupanti spazio.

Una diagnosi corretta e per quanto possibile tempestiva è fondamentale per una buona risposta alla terapia anticoagulante.

DISFUNZIONI ESECUTIVE IN PAZIENTI PARKINSONIANI AFFETTI DA GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO (PATHOLOGICAL GAMBLING)

^{1,2}G. Santangelo, ¹C. Vitale, ^{1,2}M. De Martin, ¹K. Longo, ¹A. Cozzolino, ¹M. Amboni, ¹M. T. Pellecchia, ¹P. Barone

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Federico II, Napoli

² Laboratorio di Neuropsicologia, Dipartimento di Psicologia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Caserta.

Obiettivo

Le funzioni neurocognitive nei pazienti parkinsoniani affetti da Gioco d'Azzardo Patologico (GAP) non sono state ancora del tutto indagate.

Il presente studio perciò indaga l'eventuale associazione tra le disfunzioni frontali, principalmente esecutive, e la presenza di PG in pazienti affetti da Malattia di Parkinson idiopatica (MP). A questo scopo sono stati identificati pazienti parkinsoniani con GAP le cui prestazioni cognitive sono state confrontate a quelle di pazienti parkinsoniani senza GAP (gruppo di controllo)

Materiali e Metodi

La presenza di PG è stata esplorata mediante la somministrazione della scala autovalutativa "The South Oaks Gambling Screen" (SOGS, un punteggio > 4 indica la presenza di PG) e confermata mediante un'intervista clinica (condotta al paziente e al suo familiare) con i criteri diagnostici della quarta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali (DSM-IV) per GAP.

Le funzioni esecutive sono state esplorate mediante la somministrazione delle seguenti prove standardizzate: Frontal Assessment Battery (FAB), fluenza verbale fonologica (Flu-F) e semantica (Flu-S), Stroop Test (ST).

Risultati

Sono stati arruolati 9 pazienti parkinsoniani affetti da GAP e appaiati per età e scolarità a 11 pazienti parkinsoniani non affetti da PAG.

I due gruppi non differivano per lo stato cognitivo globale (Mini Mental State Examination), tuttavia presentavano prestazioni significativamente diverse nella FAB e nella fluenza verbale fonologica ($p = 0.028$ e $p = 0.042$, rispettivamente) mentre non si evidenziò nessuna differenza statisticamente significativa nelle altre prove neuropsicologiche.

Discussione

I risultati corroborano l'ipotesi di un'associazione tra il GAP e le disfunzioni esecutive nella MP. Nello specifico, i pazienti parkinsoniani con GAP mostrano una maggiore rigidità cognitiva rispetto ai parkinsoniani senza GAP e dunque i risultati indicherebbero che l'alterazione di specifiche funzioni esecutive come la flessibilità e la capacità di formulare e usare nuove strategie cognitive possono essere fattori responsabili dello sviluppo del GAP e del suo mantenimento.

DBS DEL SUBTALAMO PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON: FOLLOW UP A LUNGO TERMINE

¹G. Savorgnan, ¹E. Caputo, ²M. Egidi, ¹G. Rodolfi, ³F. Cogliamarian, ²P. Rampini, ³A. Priori, ¹F. Tamma

¹ Clinica Neurologica Ospedale San Paolo - Milano

² Clinica Neurochirurgica, ³ Clinica Neurologica - Ospedale Maggiore Policlinico - Milano

Scopo dello studio

Valutare l'efficacia a lungo termine della DBS del subtalamo in pazienti affetti da malattia di Parkinson in fase avanzata.

Materiali e Metodi

I primi 40 paz. consecutivi affetti da m. di Parkinson avanzata e sottoposti a DBS del Subtalamo tra giugno 2000 e dicembre 2003 presso il nostro Centro sono stati inclusi in questo studio.

Obiettivo primario era la valutazione dell'efficacia a lungo termine su sintomatologia motoria, capacità mentali, sindrome da trattamento a lungo termine e ADL.

Ogni paziente è stato valutato prima dell'intervento (T0), e in due occasioni durante il follow-up postoperatorio (T1=12 mesi e T2=4 anni); le valutazioni sono state eseguite a digiuno da farmaci e dopo la somministrazione della medesima dose sopramassimale di levodopa; nel follow-up postoperatorio i test sono stati somministrati nelle quattro classiche condizioni.

Inoltre abbiamo monitorato la riduzione del trattamento farmacologico antiparkinsoniano, nonché le modificazioni dell'umore utilizzando la scala di Beck per la depressione e la Starkstein per l'apatia.

Infine tutti i pazienti sono stati sottoposti a MMSE per rilevare l'eventuale comparsa di deficit cognitivi significativi.

Risultati

Lo studio riporta i dati relativi a 35 pazienti (3 deceduti per cause non correlate all'intervento, 1 non disponibile per neoplasia, uno perso al follow-up).

Si è verificata una sola complicanza chirurgica rilevante (ematoma intraparenchimale intraoperatorio).

Vengono qui esposti i risultati preliminari relativi ai primi 20 pazienti, per i quali l'ultima valutazione (T2) è stata eseguita ad un follow-up medio di 51 mesi.

L'UPDRS III in condizione medoff-stimon migliora rispetto a T0 (45.6±14.2) del 73.5% a T1(12.35±6.5) e del 60.51% a T2 (18.4±12.3).

Nelle stesse condizioni l'UPDRS II rispetto a T0 (24.9±5.31) migliora del 58.63% a T1 (10.30±6.43) e del 37.87% a T2 (15.47±5.17).

Dopo somministrazione di una dose sopramassimale di levodopa l'UPDRS III in condizioni medon-stimon migliora del 31.25% a T1 (6.05±3.99) rispetto al T0 (8.8±6.42) mentre peggiora del 39.7% a T2 (12.3±9.23).

Le complicanze della terapia (UPDRS IV) migliorano del 79.6% a T1(2.05±2.14) rispetto a T0 (10.05±3.65) e del 70.1% a T2 (3±2.9).

I farmaci sono stati ridotti rispetto a T0 (1226±508 mg di LEDD) del 69.73% a T1 (371±269mg) e del 66.5% a T2 (410±273mg).

L'apatia rimane sostanzialmente stazionaria a T1(12.8±5.4) e a T2 (12.6±6.5) rispetto a T0 (13.12±5.29).

La depressione rispetto a T0 (15±9) si riduce del 46% a T1 (8±6) e del 39.6% a T2 (9±6.6). Quattro pazienti hanno riportato un punteggio patologico (<24) al MMSE eseguito a T2.

Conclusioni

i dati a lungo termine confermano il perdurare del miglioramento della sintomatologia motoria, della sindrome da trattamento a lungo termine e delle ADL.

La progressione di malattia giustifica il peggioramento della qualità dell'on, i problemi di cammino e la comparsa di deterioramento cognitivo in alcuni pazienti.

PERSONALITÀ E MALATTIA DI PARKINSON. DIAGNOSI DELLA STRUTTURA DI PERSONALITÀ E VALUTAZIONE DEL QUADRO COGNITIVO IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON

M. Schiavella, C. Siri, R. Cilia, G. Pezzoli, A. Antonini, D. De Gaspari

Parkinson Institute, Istituti Clinici di Perfezionamento - Milano

Introduzione

Diversi strumenti standardizzati sono stati utilizzati al fine di valutare le caratteristiche comportamentali in pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP).

Si può ipotizzare che specifici tratti di personalità possano predisporre i pazienti con MP allo sviluppo futuro di anomalie comportamentali sotto terapia di reintegrazione dopaminergica.

Scopo dello studio

Indagare la struttura di personalità e lo stato cognitivo dei pazienti con MP, al fine di stabilire se specifici cambiamenti comportamentali siano causati da una struttura di personalità premorbosa.

Metodi e risultati

Tra 486 pazienti che erano stati valutati tramite la Scala SCL-90 abbiamo identificato 18 pazienti (15 maschi e 3 femmine) con una durata di malattia superiore ai 10 anni, i quali avevano ottenuto un punteggio ≥ 3 a tre sottoscale:

Ossessività, Ideazione Paranoide, Psicoticismo.

Le caratteristiche cliniche del campione sono: età $61 \pm 8,7$ aa; età di esordio $52,05 \pm 9,75$ aa; durata di malattia $12, \pm 1,6$ aa; dosaggio medio giornaliero in Ldopa equivalenti (LDopa + Totale Ldopa Equivalenti) $1092,25 \pm 326,20$ mg/die.

Sono stati somministrati due test cognitivi, per valutare le condizioni cognitive generali e frontali: MMSE e FAB.

Tutto il campione ha ottenuto risultati nella norma a questi test.

Abbiamo utilizzato il test di Rorschach, al fine di formulare una diagnosi di struttura della personalità, con i seguenti risultati: il 61,1% ha una struttura di personalità psicotica (27,8% depressiva; 22,2% paranoica; 11,1% schizofrenica); il 27,8% una struttura di personalità nevrotica (16,7% ossessiva; 11,1% isterica); l'11,1% ha una struttura di personalità borderline. In aggiunta abbiamo formulato una diagnosi psichiatrica utilizzando i criteri del DSM-IV, classificando i pazienti in tre gruppi rispettivamente come: diagnosi di Asse I (Disturbi d'Ansia, dell'Umore e del Controllo degli Impulsi), diagnosi di Asse II (Disturbi di Personalità) e diagnosi di Asse I + Asse II.

Conclusioni

Abbiamo riscontrato che in tutti i casi esiste una consistenza tra la struttura di personalità emersa con il test di Rorschach e la psicopatologia definita attraverso i criteri del DSM - IV. Il test di Rorschach evidenzia i singoli tratti della personalità; pertanto crediamo che i nostri risultati suggeriscano che un'interazione tra personalità e trattamento sia necessaria per sviluppare gravi manifestazioni psicopatologiche nei pazienti con MP.

Ulteriori studi sono necessari per dimostrare se la valutazione in pazienti de novo possa essere utilizzata sui pazienti con MP per predire futuri disturbi psichiatrici.

Questa procedura potrebbe essere utile per stabilire il trattamento più appropriato per ciascun paziente.

SINTOMI PSICHIATRICI NELLA MALATTIA DI PARKINSON: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE SU 486 PAZIENTI

C. Siri, D. De Gaspari, F. Villa, M. Schiavella, S. Goldwurm, M. Canesi, C. B. Mariani, N. Meucci, G. Sacilotto, S. Tesei, A. Zecchinelli, R. Cilia, I. U. Isaias, C. Ruffmann, M. Zini, G. Pezzoli, A. Antonini

Parkinson Institute, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

Introduzione

In letteratura molti studi evidenziano la presenza di sintomi non motori nella Malattia di Parkinson (MP).

E' sempre più approfondita la conoscenza dei sintomi psichiatrici e comportamentali (deliri, allucinazioni, ansia, depressione, disturbi del controllo degli impulsi, disturbi del sonno) che possono associarsi alla MP e, ultimamente, l'interesse si è focalizzato sulle possibili implicazioni della terapia farmacologica nello sviluppo degli stessi.

Scopo dello studio

Valutare la presenza e la frequenza di sintomi psicopatologici in pazienti con MP.

Metodi e risultati

Abbiamo chiesto ad una coorte di 486 pazienti affetti da MP non dementi di compilare il questionario di autovalutazione Symptom Check List 90 (SCL-90) atto a valutare la presenza di sintomatologia psicopatologica.

Le caratteristiche del campione sono in media: età 65.86 ± 10.26 , M 285/F 201; età di esordio 53.45 ± 10.88 ; durata di malattia 12.1 ± 5.98 ; UPDRSIII 20.63 ± 11.35 ; H&Y 2.34 ± 0.72 .

71 pazienti erano in monoterapia con levodopa (Ldopa) e 415 in terapia con dopaminoagonisti (DA) (monoterapia o terapia combinata con Ldopa).

Nell'intero campione, il dosaggio medio giornaliero in Ldopa equivalenti (LEDDS) era di 794.2 ± 885.9 mg/die.

I dati raccolti tramite SCL-90 hanno evidenziato risultati patologici (punteggio >1) nel 56% dei pazienti per la scala somatizzazione (SOM), nel 47% per la scala ossessività-compulsività (O-C), nel 33% per la scala sensibilità interpersonale (INT), nel 47% nella scala depressione (DEP), nel 46% per la scala ansia (ANX), nel 14% per la scala rabbia-ostilità (HOS), nel 24% per la scala ansia fobica (PHOB), nel 26% per la scala ideazione paranoide (PAR), nel 19% per la scala psicoticismo (PSY) e 72% per la scala disturbi del sonno (SLEEP).

Si evidenzia anche una significativa correlazione positiva ($p < 0.01$) tra i punteggi alle sottoscale (ad eccezione di PHOB e PAR) e il dosaggio giornaliero di Ldopa; la durata di malattia, invece, correla positivamente in modo significativo ($p < 0.01$) con le sottoscale PHOB e PAR.

Conclusioni

In questo lavoro esplorativo su una coorte di pazienti affetti da MP abbiamo rilevato alte frequenze di sintomi psicopatologici.

In accordo con i dati in letteratura, abbiamo evidenziato la presenza marcata di disturbi del sonno, sintomi ansiosi e depressione; in quasi la metà dei pazienti rileviamo anche tendenza all'ossessività con manifestazioni compulsive, e in un quarto dei pazienti tendenza all'ideazione paranoide.

I nostri risultati mostrano che i disturbi psicopatologici sono frequenti e meritano una particolare attenzione nella gestione della MP.

Per valutare quanto siano implicati nello sviluppo degli stessi anche tratti di personalità premorbosa sono necessari ulteriori studi.

LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA RIPETITIVA 'THETA - BURST' PUO' RIDURRE I FENOMENI MIOCLONICI NELLA DEGENERAZIONE CORTICO - BASALE

S. Tamburin, A. Fiaschi, G. Zanette

Università di Verona, Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, U.O. di Neurologia, Casa di Cura Pederzoli, Peschiera del Garda, Verona

Background

La Degenerazione Cortico Basale (CBD) è un parkinsonismo atipico caratterizzato da sintomi di origine corticale, come il fenomeno della 'mano aliena' ed il mioclono. Le indagini neurofisiologiche indicano un'ipereccitabilità della corteccia motoria primaria ed un'anomala integrazione sensitivomotoria corticale nei pazienti con CBD. La stimolazione magnetica transcranica (rTMS) può modulare l'eccitabilità corticale ed è stata suggerita come possibile trattamento in vari disturbi del movimento. La rTMS con paradigma di theta-burst permette di ottenere un effetto più prolungato rispetto i tradizionali paradigmi di rTMS.

Obiettivo

Tentare di ridurre i fenomeni mioclonici nella CBD attraverso l'applicazione della theta-burst rTMS 'inibitoria' sulla corteccia motoria primaria (M1).

Materiali e metodi

Abbiamo applicato la theta-burst rTMS 'inibitoria' in un paziente affetto da CBD. La rTMS è stata somministrata su M1 controlaterale al lato clinicamente più affetto, in cui era presente una severa sindrome mioclonica. Il paziente è stato filmato prima e dopo l'applicazione della rTMS. Abbiamo confrontato l'eccitabilità di M1 prima e dopo la rTMS esaminando l'inibizione e facilitazione intracorticale e il riflesso C.

Risultati

Non abbiamo documentato sicure variazioni della performance motoria del paziente. Dopo rTMS il paziente ha presentato una riduzione dei fenomeni mioclonici, in particolare del mioclono riflesso. Il riflesso C risultava meno elicetabile dopo rTMS.

Conclusioni

Seppur ricavati da un singolo paziente, i nostri dati indicano che la theta-burst rTMS può significativamente ridurre l'ipereccitabilità corticale allo stimolo afferente nella CBD. Studi clinici su una più ampia casistica sono necessari per chiarire se la rTMS possa concretamente rappresentare un utile intervento per correggere l'ipereccitabilità corticale nei pazienti con CBD.

TREMORE PSEUDO - ORTOSTATICO RESPONSIVO ALLA LEVO - DOPA IN PARKINSONISMO

*1,2A.Thomas, 1,2L. Bonanni, 1,2D. Monaco, 1,2S. Varanese, 1,2F. Anzellotti,
1,2K. Armellino, 1,2A. D'Andreagiovanni, 3A. Antonini, 4P. Barone, 1,2M. Onofri*

*1 Dipartimento di Oncologia e Neuroscienze, Neurofisopatologia,
University "G. D'Annunzio" Chieti - Pescara*

2 Aging Research Center, Ce.S.I. "G. D'Annunzio" University Foundation, Chieti - Pescara

3 Parkinson Institute Milan, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

4 Department of Neurological Sciences, University Federico II, Napoli

In 4 pazienti un tremore ortostatico disabilitante è comparso anni prima che fossero evidenti sintomi parkinsoniani

Questo tremore è risultato refrattario al trattamento con gabapentin e ha risposto drammaticamente alla somministrazione di L-Dopa.

La sua frequenza dominante era 6.2-6.9 Hz con subarmoniche sporadiche a 8-18 Hz.

3 pazienti sono risultati affetti da diverse mutazioni genetiche (Park 2, Park 6, delezione di mtDNA); in 1 non sono state messe in evidenza alterazioni genetiche o metaboliche.

Tutti i pazienti avevano anomalie del trasportatore per la dopamina.

Suggeriamo che il termine "Tremore Pseudo-Ortostatico" venga usato per definire questo tremore ortostatico a 6-7 Hz rispondente alla L-Dopa.

DOLORE E MALATTIA DI PARKINSON: STUDIO MULTICENTRICO CASO - CONTROLLO

1,2M. Tinazzi, 1S. Recchia, 1E. Fincati, 1S. Simonetto, 2S. Ottaviani, 1S. Tamburin, 2G. Moretto, 1N. Smania, 1A. Fiaschi, 3P. Barone, 3E. De Vivo, 4A. Berardelli, 4G. Fabbrini, 5A. Albanese, 6A. Antonini, 6M. Canesi, 7G. Abruzzese, 7R. Marchese, 8L. Lopiano, 8M. Zibetti, 9U. Bonuccelli, 9P. Del Dotto, 10G. Nappi, 10G. Sandrini, 11P. Lamberti, 11G. Defazio

1 Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Università di Verona

2 UO Neurologia OCM, Verona

3 Dipartimento di Neuroscienze, Università di Napoli

4 Dipartimento di Scienze Neurologiche e Istituto NEUROMED (IRCCS),
Università di Roma "La Sapienza"

5 Fondazione IRCCS, Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

6 Centro Parkinson, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

7 Dipartimento di Neuroscienze, Università di Genova

8 Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

9 Istituto di Neurologia, Pisa

10 IRCCS Istituto di Neurologia Fondazione "C. Mondino", Pavia

11 Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Bari

Alcuni studi clinico-epidemiologici hanno riportato che circa il 40% dei pazienti con Malattia di Parkinson (MP) lamentano sensazioni dolorose che possono essere classificate in differenti categorie.

Queste includono dolore muscolare (distonico e non-distonico), dolore reumatico-artralgico, dolore neuropatico, dolore primario o centrale.

Tuttavia, queste osservazioni derivano da studi service-based su pazienti, che probabilmente sopravvalutavano la frequenza del dolore in pazienti con MP senza una comparazione con la popolazione generale di pari età e sesso che può presentare una sintomatologia dolorosa simile.

Studi caso-controllo che riguardano la prevalenza, sottotipi e localizzazione del dolore in pazienti con MP non sono mai stati realizzati.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'associazione del dolore in pazienti con MP e di confrontare i dati con quelli ottenuti in una popolazione corrispondente per età e sesso. Dal dicembre 2006 al marzo 2007 sono stati reclutati consecutivamente pazienti affetti da MP afferenti a 10 diversi centri neurologici italiani.

Durante lo stesso periodo sono stati reclutati soggetti sani tra i parenti dei pazienti.

Ai soggetti è stato chiesto di riferire qualsiasi tipo di dolore (muscolare, reumatico-artralgico, neuropatico, centrale) presente al momento della visita che durasse almeno da due mesi. Cefalea e altri dolori facciali non sono stati considerati.

Sono state valutate distribuzione e intensità del dolore misurata mediante una scala analogica visiva (VAS) localizzazione e intensità.

Sono state raccolte informazioni su età, sesso, condizioni mediche note per essere associate o predisporre a sintomi dolorosi (tra cui diabete, osteoporosi, malattie reumatiche, malattie degenerative articolari, artrite, ernia del disco).

Infine, per ciascun soggetto è stata utilizzata la Beck depression inventory scale per valutare la depressione.

L'analisi preliminare riguarda 251 pazienti affetti da MP e 240 soggetti sani di pari età e sesso. Il dolore risultava significativamente molto più frequente nei pazienti affetti da MP rispetto ai controlli (adjusted OR, 1.9; 95% CI, 1.3 to 2.9; p= 0.002).

Stratificando il campione, abbiamo osservato una significativa associazione tra dolore cervico-lombare e MP (adjusted Odds Ratio, 2.0; 95% CI, 1.3 to 3.1; p = 0.001) ma non tra dolore agli arti e MP (adjusted Odds Ratio, 1.2; 95% CI, 0.8 to 1.8; p = 0.42).

I dati preliminari di questo studio caso-controllo indicano per la prima volta che il dolore rappresenta una caratteristica specifica della Malattia di Parkinson.

EPILESSIA PARZIALE MOTORIA DESTRA, VALPROATO ED EMIPARKINSON DESTRO. DESCRIZIONE DI UN CASO

V. Toni, M. Marra, R. Scarpello, A. Vasquez, G. Trianni

U.O.C. Neurologia - P.O. « F. Ferrari »- ASL Lecce - Casarano (LE)

Introduzione

In letteratura è possibile ritrovare frequenti segnalazioni relative all'insorgenza di parkinsonismo reversibile, spesso con deficit cognitivo, in pazienti che abbiano assunto terapia con valproato (VPA) per periodi di tempo più o meno prolungati.

Caso clinico

Paziente di 48 anni.

Da circa 20 anni affetta da epilessia, con crisi parziali motorie emisomatiche a dx, con occasionale secondaria generalizzazione.

Gli esami neuroradiologici effettuati negli anni sono risultati sempre nella norma.

Circa 6 anni fa ha iniziato ad assumere terapia con VPA (dosaggio massimo: 1500 mg/die), con controllo discreto, anche se non ottimale, delle crisi (in media 5-6 episodi/anno).

Circa 1 anno prima dell'osservazione sarebbe insorta una sintomatologia soggettiva caratterizzata da tremore prevalentemente a riposo della mano dx e da "impaccio motorio" agli arti di dx.

All'atto dell'osservazione:

EON: facies ipomimica; lieve perdita dell'espressione verbale; tremore a riposo 1 della mano dx; modica rigidità a carico degli arti di dx; modico rallentamento motorio a dx (tapping, etc.); deambulazione autonoma con riduzione delle sincinesie pendolari a dx; non turbe dell'equilibrio; lieve bradicinesia globale. UPDRS-Sez. III: 15. H-Y: 1,5

RMN encefalo: n.d.p.

EEG: Anomalie theta-delta sulle regioni F-T-P di sin.

Es. Ematochimici: n.d.p. Non deficit cognitivi.

Terapia: Mirapexin 0,7 1/2cp X 3; Keppra 1000 mg X 3. Sospeso VPA.

Al controllo dopo circa 6 mesi: accentuazione del tremore a riposo a dx; pressochè stazionaria per il resto. UPDRS-Sez III: 17. H-Y: 1,5. Non crisi epilettiche.

DaTSCAN: in fase di esecuzione.

Terapia: Mirapexin 0,7 1 cp X 3. Continua Keppra.

Discussione

La quasi totalità delle segnalazioni di parkinsonismo secondario all'uso di VPA riguardano pazienti:

1) con segni parkinsoniani bilaterali.

2) con parkinsonismo reversibile dopo un periodo più o meno prolungato di sospensione del VPA.

Esso sembra legato ad una disfunzione della catena respiratoria mitocondriale.

Il caso descritto ha destato il nostro interesse poichè:

a) ha presentato segni parkinsoniani **monolaterali** ed **omolaterali** rispetto alla lateralizzazione delle crisi.

b) la sintomatologia non solo non è regredita dopo sospensione del farmaco ed inizio della terapia con DA, ma è lievemente **peggiorata**.

A nostra conoscenza in letteratura ciò è segnalato solo occasionalmente e necessita di interpretazione (Stentizzazione di un MP idiopatico? Lesione irreversibile della Sostanza Nera, dove il VPA incrementa la sintesi di GABA? Sofferenza della SN secondaria alle crisi,essendo essa coinvolta nella loro genesi e propagazione?).

PARKINSONISMO E DEMENZA: DIFFERENZE CLINICHE E DI NEUROIMAGING FRA LEWY BODY DEMENTIA, DEGENERAZIONE CORTICOBASALE E PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA

R. G. Tramutoli

*Dipartimento di Scienze Mediche
Struttura Semplice Dipartimentale di Neurologia e Neurofisiologia
Ospedale Regina Apostolorum - Albano Laziale - Roma*

Una sindrome caratterizzata da parkinsonismo e decadimento cognitivo pone problemi di diagnosi differenziale di non immediata soluzione.

In questo studio abbiamo voluto evidenziare le differenze cliniche e di neuroimaging funzionale, attraverso la Spect cerebrale, fra un gruppo di soggetti (n.:15) con probabile demenza a corpi di Lewy (DLB), in base ai criteri di McKeith et al. (1996); un gruppo di soggetti (n.: 8) con probabile degenerazione corticobasale (DCB), in base ai criteri di Livitan et al. (1997) ed un gruppo di soggetti (n.: 8) con probabile paralisi sopranucleare progressiva (PSP).

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a visita neurologica, ad una ampia valutazione neuropsicologica, a TC o RMN encefalo oltre che a SPECT cerebrale e DAT-SCAN.

Sono stati arruolati tutti i pazienti con un grado di demenza lieve (MMSE>18; CDR: 1).

Il gruppo diagnostico DLB presenta una compromissione cognitiva significativamente più diffusa rispetto al gruppo DCB e PSP, che correla con un coinvolgimento bilaterale delle aree fronto-parieto-occipitali; il gruppo di soggetti affetti da DCB presenta una sintomatologia più focale (soprattutto aprassia ideo-motoria asimmetrica e disturbi del linguaggio) che correla con un coinvolgimento asimmetrico delle aree cerebrali soprattutto fronto- parietali di sinistra.

Il gruppo di soggetti affetti da probabile PSP presenta un quadro sintomatologico e di perfusione piuttosto eterogeneo (dalla demenza conclamata a focali deficit cognitivi).

I nostri dati, seppure preliminari, indicano che i gruppi diagnostici considerati presentano profili neuropsicologici significativamente differenti che correlano in modo significativo con il grado di perfusione cerebrale.

Riteniamo che una ampia valutazione clinica (neurologica e neuropsicologica) e di neuroimaging funzionale (SPECT cerebrale e DAT-SCAN) siano un valido strumento nella diagnosi differenziale.

ESPRESSIONE DELL'ANTIporter CISTINA/GLUTAMMATO XC - NEL SISTEMA NERVOSO DI RATTO

F. Valentino, T. Piccoli, F. Piccoli, V. La Bella

Laboratorio di Neurochimica, Dipartimento di Neuroscienze Cliniche, Università di Palermo

L'antiporter xc - è un trasportatore di membrana coinvolto nell'*uptake* della cistina, l'aminoacido *rate limiting* nella sintesi del glutatione.

Questo tripeptide è un potente agente riducente intracellulare, il cui livello è ridotto in alcune malattie neurodegenerative come la malattia di Parkinson e la sclerosi laterale amiotrofica (Bains & Shaw, 1998).

Inoltre, alcune recenti ricerche hanno suggerito che un'alterata funzione dell'antiporter xc - possa avere un ruolo nella "eccitotossicità lenta" (ossidativa) e nel meccanismo neurotossico della β -N-oxalilamino-L-alanina (BOAA), un aminoacido indicato come responsabile del neuroletirismo, una patologia motoneuronale caratterizzata da severa paraparesi spastica (La Bella et al, 1996).

Lo studio molecolare dell'antiporter xc- ha consentito di identificare due subunità proteiche, una delle quali, definita xCT, è una proteina non conosciuta in precedenza, formata da 502 aminoacidi e costituita da 12 domini transmembranari.

La subunità xCT è specifica nel senso che non fa parte di altri complessi proteici ed è pertanto ritenuta il marker di xc-.

L'altra subunità, definita 4F2hc, non è invece specifica e fa parte di altri trasportatori di membrana.

Nel nostro laboratorio abbiamo prodotto e purificato un anticorpo policlonale diretto contro un peptide sintetico corrispondente alla porzione C-terminus di xCT.

Abbiamo quindi studiato l'espressione di xc- nel cervello di ratto e in differenti cellule in coltura (neuroni, astrociti e fibroblasti).

Per questi esperimenti sono state utilizzate le tecniche dell'immunoblotting e dell'immunofluorescenza.

L'anticorpo policlonale xCT ha rivelato in immunoblot una banda specifica di circa 40 kDa sia nel sistema nervoso (cervello, midollo spinale) che nelle colture cellulari, mentre il frazionamento subcellulare ha confermato che xCT è concentrato nella frazione membranaria (microsomi e mitocondri).

L'analisi immunocitochimica ha inoltre dimostrato che xCT ha una forte espressione cellulare, particolarmente a livello di membrana e nella regione perinucleare (in corrispondenza del reticolo endoplasmico rugoso).

Queste osservazioni sono state confermate anche con un'analisi parallela condotta con l'altra subunità di xc-, 4F2hc.

Questo è il primo studio estensivo sull'espressione di xCT nel sistema nervoso, dimostrando peraltro (grazie agli esperimenti condotti sulle colture cellulari) che l'antiporter xc- è effettivamente espresso sia nei neuroni che negli astrociti.

Questi risultati rappresentano un primo importante passo verso una migliore definizione delle caratteristiche biochimiche e molecolari dell'antiporter xc-, necessaria premessa allo studio del suo ruolo nel processo neurodegenerativo.

ASSENZA DELLE MUTAZIONI I2012T, G2019S E I2020T DEL GENE LRRK IN UNA COORTE DI PAZIENTI ITALIANI AFFETTI DA TREMORE ESSENZIALE

¹C. Vitale, ²P. Ciotti, ²R. Gulli, ²E. Bellone, ³C. Scaglione, ²R. Marchese, ²G. Abbruzzese, ³P. Martinelli, ¹P. Barone, ²P. Mandich

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

² Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Sezione di Genetica Medica, Università di Genova

³ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna, Bologna

Premessa

Diverse mutazioni nel gene della dardarina (LRRK2) sono responsabili di una forma familiare e sporadica di Malattia di Parkinson (MP).

Dal momento che esiste una sovrapposizione fenotipica tra MP e tremore essenziale (TE) e che mutazioni del gene LRRK2 sono state identificate in diversi pazienti con una storia tipica di TE, il ruolo patogenetico di LRRK2 nel TE merita di essere ulteriormente approfondito.

Obiettivo

Nel presente studio ci proponiamo di valutare la presenza delle mutazioni I2012T, G2019S e I2020T del gene LRRK2 in una coorte di pazienti italiani affetti da TE.

Pazienti e Metodi

Le mutazioni I2012T, G2019S e I2020T sono state esaminate in 118 pazienti (112 con familiarità positiva e 6 sporadici).

Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri clinici per la diagnosi di TE stabiliti dal Tremor Investigation Group. 107 soggetti selezionati per età e sesso che non mostravano alterazioni all'esame neurologico sono stati reclutati come controlli sani.

Il DNA è stato estratto da sangue periferico in accordo con i metodi precedentemente descritti.

La reazione a catena della polimerasi (PCR) è stata condotta utilizzando i primers e le condizioni precedentemente descritte.

I prodotti di PCR sono stati sequenziati mediante un sequenziatore automatico.

Risultati e Conclusioni

I nostri risultati escludono la presenza delle mutazioni I2012T, G2019S e I2020T del gene LRRK2 nei pazienti italiani affetti da TE.

Tali risultati non escludono tuttavia la possibilità che altre varianti del gene della dardarina conferiscano una suscettibilità per il TE.

IL POLIMORFISMO SER9GLY DEL RECETTORE D3 DELLA DOPAMINA NON E' ASSOCIATO CON IL TREMORE ESSENZIALE IN UNA COORTE DI PAZIENTI ITALIANI

¹C. Vitale, ²R. Gulli, ²E. Bellone, ³C. Scaglione, ²R. Marchese, ²P. Ciotti, ⁴F. Lantieri, ²G. Abbruzzese, ³P. Martinelli, ¹P. Barone, ²P. Mandich

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

² Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Sezione di Genetica Medica, Università di Genova

³ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna, Bologna.

⁴ Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione Biostatistica, Università degli Studi di Genova

Premessa

Il recettore D3 della dopamina (DRD3) localizzato sul cromosoma 3 (3q13.3), contiene un polimorfismo nell'esone 1 che comporta la sostituzione di una serina con una glicina al terminale amminico (codone 9 del gene).

Tale variante è risultata associata con un maggior rischio e una minore età di esordio in una popolazione di pazienti francesi e americani affetti da tremore essenziale (TE).

Obiettivi

Nel presente studio ci proponiamo di valutare un'eventuale associazione tra la variante funzionale Ser9Gly del gene DRD3 e il TE in una coorte di pazienti italiani.

Pazienti e Metodi

Il polimorfismo Ser9Gly è stato esaminato in 116 pazienti affetti da TE (110 con familiarità positiva e 6 sporadici).

Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri clinici per la diagnosi di TE stabiliti dal Tremor Investigation Group. 107 soggetti selezionati per età e sesso che non mostravano alterazioni all'esame neurologico sono stati reclutati come controlli sani.

Il DNA è stato estratto da sangue periferico in accordo con i metodi precedentemente descritti.

La reazione a catena della polimerasi (PCR) è stata condotta utilizzando i primers e le condizioni precedentemente descritte.

I prodotti di PCR sono stati sequenziati mediante un sequenziatore automatico.

Risultati e Conclusioni

I genotipi e le frequenze alleliche osservate sono risultate in equilibrio di Hardy-Weimberg. Non sono emerse associazioni significative tra TE e la variante funzionale Ser9Gly del gene DRD3.

EVOLUZIONE DEL PROFILO NEUROPSICOLOGICO NEI PAZIENTI PARKINSONIANI A 24 MESI DALLA PROCEDURA DI STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL STN: COSTI E BENEFICI

¹M. A. Volontè, ¹F. Possa, ¹D. Ceppi, ¹F. Spagnolo, ¹R. Cardamone, ²P. Picozzi, ²A. Franzin, ¹M. Falautano, ¹G. Comi

1 U.O. Neurologia, Unità di Psicologia Clinica, 2 U.O. Neurochirurgia, IRCCS San Raffaele, Milano

Introduzione

La presenza di deficit cognitivi nella Malattia di Parkinson (MP) è nota; l'entità varia da un lieve disordine disesecutivo ad una franca demenza.

La procedura di Stimolazione Cerebrale Profonda dei Nuclei Subtalami (STN-DBS), utilizzata per il controllo delle complicanze motorie delle fasi avanzate della malattia, viene indirizzata a target all'interno del circuito fronto-striatale e rischia di interferire ulteriormente con il funzionamento cognitivo di questi pazienti.

La valutazione neuropsicologica gioca un ruolo fondamentale al fine di soppesare costi e benefici di una procedura che ha come scopo primario restituire funzionalità alla persona.

Metodi

26 pazienti affetti da malattia di Parkinson in fase avanzata età media 59, 85; sono stati sottoposti ad estesa valutazione cognitiva prima, a 6, 12 e 24 mesi dalla procedura chirurgica.

La batteria di test è stata scelta al fine di esaminare il funzionamento cognitivo generale, la memoria verbale, l'attenzione, la funzionalità esecutiva e il ragionamento, le abilità verbali, la depressione e le modificazioni comportamentali.

Risultati

Esaminando i risultati di gruppo si evince come il trattamento di DBS sembri rappresentare una procedura cognitivamente sicura.

A 6 mesi di distanza dall'intervento l'unico riscontro significativo è rappresentato dalla riduzione della fluenza verbale fonetica ($p=0,01$) e semantica ($p=0,009$).

Il confronto con i dati a 12 e 24 mesi, rispetto al basale, rileva un miglioramento delle matrici attenzionali ($p=0,01$) associato ad un trend di significatività al miglioramento nella memoria verbale.

Le analisi individuali dei profili cognitivi nel tempo confermano che la DBS non sembra determinare modificazioni peggiorative; non si osservano sostanziali modificazioni ad eccezione dei pazienti con difficoltà polifunzionali pre-operatorie.

Conclusioni

Nel nostro gruppo di soggetti l'intervento neurochirurgico DBS è associato a ridotto rischio cognitivo sebbene possa occorrere una riduzione della fluenza verbale.

Sarà necessario estendere il gruppo di pazienti e il periodo di osservazione al fine di meglio comprendere i risultati ottenuti sia le tendenze al miglioramento in alcune funzioni di cui i pazienti sembrano beneficiare.

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO NELLA MALATTIA DI PARKINSON: EFFICACIA E SICUREZZA A 36 MESI

1^aR. Zangaglia, 1^aC. Pacchetti, 2^aF. Mancini, 3^aD. Servello, 1^aS. Cristina, 1^aM. Ossola,
1^aM. Sciarretta, 1^aG. Nappi

1 Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Malattia di Parkinson (CRIMP)
IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino"

1^a Pavia (Unità Parkinson e Disordini del Movimento)

2 Servizio di Neurologia, Clinica San Pio X, Milano

3 UO Neurochirurgia Funzionale, IRCCS Istituto Galeazzi, Milano

4 Dipartimento di Neurologia ed Otorinolaringoiatria, Università La Sapienza, Roma

Sin dalla sua introduzione, la stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (DBS-NST), si è rapidamente affermata come la più comune terapia chirurgica per la Malattia di Parkinson (MP).

Scopo dello studio è valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della DBS-NST in 70 pazienti (pz) con MP.

Pazienti e metodi

sono stati reclutati soggetti con MP che, soddisfacendo i criteri CAPIT-PD, sono stati sottoposti ad intervento di DBS-NST nel periodo compreso tra il maggio 2001 e dicembre 2006.

I soggetti sono stati sottoposti a valutazioni pre-intervento (T0) e successivamente a 6, 12, 24 e 36 mesi post DBS-NST (T6, T12, T24, T36).

Tali valutazioni comprendevano: Unified Parkinson's Disease Rating Scale parte II e III (UPDRS), scala di Goetz (GS) per i movimenti involontari, diari ON/OFF per la quantificazione della durata delle fasi ON e OFF.

Nel post intervento le valutazioni venivano eseguite in OFF stimolazione/OFF terapia, ON stimolazione /ON terapia (ONs/ONt) e ON Stimolazione/OFF terapia.

Risultati

sono stati inclusi nello studio 70 soggetti dei quali 53 hanno raggiunto il follow-up a 24 mesi e 40 soggetti a 36 mesi.

2 pz hanno presentato eventi avversi seri durante l'intervento e 3 pz sono stati persi al follow-up.

Al tempo T12 T24 e T36 i pz mostrano valori significativamente ridotti alla valutazione in fase ONs/ONt (UPDRS III T0=19.5; T12= 14.9; T24= 15.2; T36= 15.6) così come alla GS (T0=2.2; T12= 0 T24=0; T36=0.6) rispetto alla valutazione basale; l'analisi dei diari mostra una significativa riduzione delle ore trascorse in OFF (T0= 236 min/die; T36=61.5min/die).

Si segnala inoltre una significativa riduzione della terapia dopaminergica a 6 mesi dall'intervento.

Tale riduzione si mantiene significativamente più bassa alla valutazioni successive (T12, T24 e T36) seppur il quantitativo totale di terapia con levodopa e dopaminoagonisti tenda gradualmente ad incrementare nel tempo.

Si segnalano come effetti collaterali della neurostimolazione: aprassia palpebrale (3 pz); disartria (16 pz), ipofonia (10 pz), distonia degli arti (2 pz) e incremento ponderale >5Kg (6 pz), apatia (14 pz).

Conclusioni

la DBS-NST è in grado di migliorare i parametri motori di malattia a 36 mesi con un controllo significativo della durata e intensità della fasi OFF giornaliere e dell'acinesia notturna.

Il miglioramento riguarda anche la qualità delle fasi ON, il carico di terapia dopaminergica e una riduzione complessiva dei movimenti involontari.

CLEPTOMANIA ASSOCIATA A TERAPIA CON DOPAMINOAGONISTA IN UN PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA DI PARKINSON

M. Zibetti, U. Albert, L. Castelli, M. Pesare, M. Rosso, G. Maina, L. Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Descriviamo il caso clinico di un paziente affetto da Malattia di Parkinson (MP) esordita all'età di 42 anni (1990) con tremore a riposo ed impaccio motorio dell'arto superiore sinistro.

Era presente una familiarità per MP (padre affetto).

Il paziente veniva posto inizialmente in terapia con levodopa e triisfenidile con buon compenso della sintomatologia extrapiramidale.

Dopo 7 anni (1997), in seguito allo scarso controllo del tremore degli arti di sinistra, veniva sottoposto a stimolazione cerebrale profonda monolaterale del nucleo ventro-intermedio del talamo di destra (parametri di stimolazione 1V, 60 usec, 185 Hz).

Dopo alcuni anni di discreto compenso clinico comparivano fluttuazioni motorie e la terapia con levodopa veniva gradualmente aumentata; il paziente manifestava nel contempo una tendenza alla autosomministrazione, raggiungendo dosaggi elevati di levodopa (1600 - 1800 mg/die).

Nel 2003 veniva introdotta in terapia la Cabergolina (6 mg/die).

Dopo alcuni mesi compariva un disturbo cleptomanico, con impulso irrefrenabile al furto di oggetti futili.

Il problema non veniva inizialmente riferito ai medici e persisteva, seppure con intensità variabile, nonostante le successive modificazioni della terapia farmacologica.

Nel 2004 il paziente giungeva alla nostra osservazione per una valutazione sulla eventuale indicazione alla stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilaterale.

La valutazione delle funzioni cognitive risultava nella norma, mentre emergeva la presenza di un tono dell'umore orientato verso il polo depressivo.

Un nuovo tentativo di modifica della terapia farmacologica, con l'introduzione di entacapone era seguito, dopo alcuni mesi dalla comparsa di un episodio maniacale che rendeva necessaria l'ospedalizzazione.

L'episodio regrediva dopo la sospensione dell'entacapone, la riduzione del dosaggio della levodopa (1250 mg/die) e l'introduzione della quetiapina (100 mg/die).

Sebbene siano stati descritti vari tipi di disturbo del controllo degli impulsi associati all'uso di dopamino-agonisti, nella MP (ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo) il nostro rappresenta il primo caso di cleptomania nell'ambito di una sindrome da disregolazione dopaminergica.

LINGUAGGIO E MALATTIA DI PARKINSON IN PAZIENTI BILINGUI: RUOLO DEI SOTTOSISTEMI DI MEMORIA (IMPLICITA VS. ESPLICITA) NELLA ACQUISIZIONE DELLE LINGUE

¹S. Zanini, ²A. Tavano, ¹F. Schiavo, ¹G. L. Gigli, ¹P. Bergonzi, ^{2,3}F. Fabbro

¹ Dipartimento di Neurologia - Università di Udine

*² Associazione "La Nostra famiglia" - IRCCS Eugenio Medea -
Polo Regionale del Friuli Venezia - Giulia*

³ Facoltà di Scienze della Formazione, Università di Udine

I gangli della base sono stati identificati come il principale correlato neurobiologico della memoria implicita del linguaggio.

Un modello cognitivo, noto come il modello Procedurale/Dichiarativo, che ha trovato varie conferme sperimentali e cliniche, evidenzia l'importanza dei gangli della base e della memoria procedurale nell'apprendimento implicito della lingua materna nei primi anni di vita. Di converso, l'apprendimento esplicito della lingua materna avviene in anni successivi (circa dai 4 - 5 anni in poi), quando il sistema di memoria esplicita/dichiarativa, sotteso dall'ippocampo e dal lobo temporale, matura funzionalmente.

E' noto dagli studi sullo sviluppo delle competenze linguistiche nei bambini che i primi livelli linguistici che si sviluppano sono quelli concernenti la fonologia (i suoni del linguaggio), la morfologia (le regole per la composizione delle parole) e la sintassi (la grammatica del linguaggio), mentre il livello lessicale-semantico (le parole e i loro significati) si espande notevolmente negli anni successivi ai primi, e particolarmente in occasione della scolarizzazione del bambino stesso.

Tale processo di sviluppo del linguaggio è verosimilmente sotteso da strutture neurobiologiche differenti: i gangli della base, funzionalmente maturi già alla nascita, per ciò che concerne i livelli linguistici della fonologia, morfologia e sintassi, e l'ippocampo/lobo temporale per quanto riguarda la lessico-semantica.

Vari studi su pazienti monolingui con malattia di Parkinson (pazienti con prevalente patologia dei gangli della base) e pazienti con malattia di Alzheimer (con danno funzionale corticale prevalentemente retro-rolandico), hanno evidenziato come nei primi la fonologia e la grammatica fossero compromesse, mentre la lessico-semantica fosse deficitaria nei secondi. Studi di neuroimaging funzionale hanno poi largamente confermato il modello Procedurale/Dichiarativo.

All'interno di questa cornice teorica, abbiamo studiato 12 pazienti parkinsoniani bilingui accoppiati per età, sesso, e scolarità a 12 controlli.

Entrambi i gruppi erano bilingui (Friulano, L1, e Italiano, L2).

La seconda lingua era stata appresa, in entrambi i gruppi, a scuola all'età di 6 anni.

I risultati attesi circa una selettiva compromissione della fonologia, della morfologia e della sintassi della sola lingua materna (L1) appresa nei primi anni di vita con modalità implicite, rispetto alla seconda lingua (L2) appresa dai 6 anni in poi con modalità prevalentemente esplicite, sono stati pienamente confermati.

Inoltre, non abbiamo trovato differenze significative circa la lessico-semantica nei due gruppi di pazienti e nel confronto fra le due lingue.

Tali risultati confermano la teoria dell'apprendimento procedurale/dichiarativo delle lingue estendendo l'applicabilità della teoria stessa anche al dominio del bilinguismo/poliglossia.