

ENCEFALITE LIMBICA

Bruno Giometto^a, Marco Zoccarato^b

^a SOC di Neurologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

^b Clinica Neurologica 2[^], Ospedale S. Antonio, Padova

INTRODUZIONE

L'encefalite è classicamente intesa come un processo flogistico a carico dell'encefalo determinato da un'infezione virale o batterica. È noto tuttavia che alcuni quadri di encefalite, clinicamente e patologicamente indistinguibili dalle forme infettive, sono da riferirsi a meccanismi di tipo autoimmune.

Il capitolo delle encefaliti autoimmuni ha subito negli ultimi anni un ampio sviluppo. In particolare, lo studio delle encefaliti paraneoplastiche, in cui l'autoimmunità gioca un ruolo rilevante nel determinare una risposta infiammatoria del SNC in presenza di una neoplasia extra-cerebrale, ha portato alla descrizione di nuovi anticorpi associati a quadri clinici specifici, anche di tipo non paraneoplastico.

L'interesse verso queste ultime è diventato sempre più rilevante anche per la descrizione di alcuni fenotipi clinici catalogabili nell'ambito delle **demenze rapidamente progressive**^{1,2,3}; tale rilevanza è ancor più evidente se si considera che queste forme di encefalite autoimmune sono potenzialmente responsive a trattamenti di tipo immunomodulante o immunosoppressivo.

ENCEFALITE LIMBICA PARANEOPLASTICA

L'encefalite limbica paraneoplastica (PLE) è un'entità clinica descritta negli anni '60, grazie al contributo di Corsellis⁴. Egli descrisse alcuni casi di encefalite caratterizzati da un coinvolgimento preminente del sistema limbico, associati alla presenza di carcinoma polmonare.

Quadro clinico

La sindrome è caratterizzata dalla classica triade di deficit di memoria anterograda, crisi epilettiche e sintomi psichiatrici⁵. Come di norma fra le SNP, la diagnosi di PLE precede l'evidenza clinica di tumore, anche fino a 4 anni.

L'insorgenza è acuta o subacuta; in circa il 15% dei casi l'evoluzione è al di sopra del mese. I disturbi mnesici generalmente coinvolgono la memoria a breve termine con incapacità di fissazione per nuovi eventi in senso anterogrado, ma vi può essere anche un interessamento più globale, con deficit retrogrado e della memoria autobiografica. Le crisi epilettiche sono presenti in meno del 50% dei pazienti e tipicamente hanno semiologia temporale, ma spesso si associano anche crisi generalizzate.

Le manifestazioni psichiatriche della sindrome sono l'aspetto predominante. I pazienti possono sviluppare apatia o fenomeni di agitazione psicomotoria; si associano sintomi di tipo psicotico come allucinazioni o deliri; talora all'esordio vi può essere una deflessione del tono dell'umore in senso depressivo.

Nel quadro di un'encefalite limbica possono essere descritti sintomi extra-limbici; è frequente infatti il coinvolgimento ipotalamico, con disturbi del sonno e

disautonomia; inoltre, nel contesto di una encefalomielite paraneoplastica, è possibile riscontrare il coinvolgimento del cervelletto e del midollo spinale.

Il 60% dei pazienti con encefalite limbica paraneoplastica presenta nel liquor e nel siero anticorpi onconeurali. I più frequenti sono gli anticorpi anti-Hu e anti-Ma2. Sono anche descritti quadri associati ad anticorpi anti-CV2 e amfifisina.

Encefalite limbica con anticorpi anti-Hu

Gli anticorpi anti-Hu sono immunoglobuline di tipo IgG che riconoscono una famiglia di proteine leganti l'RNA (HuD, HuC, Hel-N1, Hel-N2) e che sono espresse nei nuclei dei neuroni e nelle cellule dei tumori a piccole cellule del polmone⁶.

Il tumore più frequentemente associato ad PLE Hu-positiva è il microcitoma polmonare (più del 70% dei casi), seguito da tumore della prostata, gastrointestinale, mammella, vescica, pancreas e ovaio. I casi associati ad encefalite anti-Hu mostrano spesso un coinvolgimento extra-limbico, con quadri che rientrano sotto lo spettro dell'encefalomielite paraneoplastica. Tale sottogruppo di PLE rappresenta quello a peggior prognosi.

Encefalite con anticorpi anti-Ma2

Gli anticorpi anti-Ma2 (conosciuti anche come anti-Ta) sono rivolti contro un antigene appartenente alla famiglia delle proteine Ma, coinvolte nella biogenesi degli mRNA⁷.

Tale sottogruppo è caratterizzato da pazienti in genere di sesso maschile, di età inferiore ai 40 anni in cui il tumore sottostante è spesso testicolare (seminomi e non seminomatosi) o polmonare.

È frequente il coinvolgimento del tronco encefalico e del diencefalo con sintomi tipo narcolessia, diabete insipido, calo della libido ed aumento ponderale. I casi di PLE associati ad anti-Ma2 sembrano rispondere meglio alla terapia; nella casistica riportata da Dalmau⁸ il 33% presentarono un miglioramento delle condizioni neurologiche mentre il 21% ottennero una stabilizzazione dei sintomi a lungo termine. Nei pazienti con positività per anticorpi anti-Ma2 a rischio di neoplasia del testicolo (calcificazioni testicolari o testicolo ritenuto) è indicata l'orchietomia con successivo esame istologico per escludere un carcinoma in situ.

Le encefaliti limbiche associate ad anticorpi onconeurali e ad anticorpi anti-canali del potassio voltaggio dipendente (VGKC, vedi sotto) sono state recentemente chiamate in causa nella diagnosi differenziale di quadri di demenza rapidamente progressiva. I pazienti infatti possono esordire con disturbi della memoria isolati e dimostrare successivamente disturbi di tipo esecutivo e del comportamento con aspetti di tipo depressivo o psicotico; l'andamento subacuto di tali disturbi può mimare una demenza di tipo degenerativo fronto-temporale⁹ o una malattia di Creutzfeld-Jacob. Nella serie di 178 pazienti sospetti per malattia di Creutzfeld-Jacob descritti da Geschwind, sui 100 pazienti in cui la diagnosi non veniva confermata, l'encefalite limbica era la seconda causa di malattia¹.

Indagini diagnostiche

Nella casistica descritta da Gultekin, su 47 rachicentesi disponibili, il liquor risultò anormale in 40 casi, con aumento delle proteine (24/47 casi), pleiocitosi (24/47), aumento della sintesi di IgG (15/15) e presenza di bande oligoclonali (10/13).

L'EEG evidenzia spesso un quadro aspecifico, caratterizzato da rallentamento diffuso o localizzato nelle regioni temporali. L'esame è utile per riconoscere foci di attività epilettica, anche continua e subclinica, localizzati in regione temporale.

La RMN evidenzia nel 50-60% dei casi un coinvolgimento delle strutture temporo-mesiali, in particolare del segmento uncale anteriore, dell'amigdala e degli ippocampi. Il coinvolgimento può essere sia mono- che bilaterale ed in questo ultimo caso esso è spesso asimmetrico. Nelle sequenze T2 e FLAIR si apprezza iperintensità del segnale con moderato aumento delle dimensioni. Non è chiaro se tale incremento volumetrico dipenda direttamente dalla patologia o sia conseguenza dell'edema determinato dalle crisi epilettiche, quando presenti. Le lesioni possono aumentare di segnale dopo somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico. In alcuni casi si riscontra atrofia delle regioni interessate dal processo patologico. Lo studio con tomografia ad emissione di positroni con fluoro-dessossi-glucosio (FDG-PET), rileva un ipo- o un ipermetabolismo localizzato in regione temporale. L'ipometabolismo sarebbe indicativo di un danno cellulare già stabilizzato (valore prognostico negativo per sequele a lungo termine); l'ipermetabolismo indicherebbe uno stato infiammatorio attivo e quindi la presenza di una maggiore probabilità di risposta alla terapia¹⁰.

Terapia

La PLE viene trattata con l'approccio indicato per tutte le sindromi neurologiche paraneoplastiche. Esso prevede i seguenti obiettivi:

- a) trattamento causale: individuazione e rimozione del tumore sottostante
- b) trattamento patogenetico: controllo dell'attivazione del sistema immunitario
- c) trattamento sintomatico

Per quanto riguarda l'individuazione e la rimozione del tumore, il tipo di anticorpo associato determina il rischio e il tipo di neoplasia sottostante. Per lo screening della regione toracica è raccomandata una TC toracica, che in caso di negatività deve essere seguita da una FDG-PET. Il tumore della mammella deve essere ricercato con mammografia, seguita dalla risonanza magnetica. Per quanto riguarda la regione pelvica, l'ecografia è l'esame di prima scelta seguito dalla TC. Se al momento della diagnosi lo screening è negativo, è indicato ripetere lo screening dopo 3-6 mesi, e continuare ogni 6 mesi fino a 4 anni¹¹. In caso di malattia siero-negativa, se la sintomatologia è progressiva, occorre *screenare* il paziente in base al tipo di tumore più probabile; nel caso di esito negativo è indicato impostare un follow up con FDG-PET.

Per il trattamento patogenetico, non vi sono studi controllati che stabiliscano un approccio terapeutico superiore. I pazienti in genere vengono trattati con immunoglobuline, plasmaferesi o steroidi. Globalmente, i pazienti affetti da PNS inseriti nel PNS Euronetwork Database sono stati trattati con corticosteroidi nel 33.4% dei casi, da immunoglobuline e.v. nel 22.9%, plasmaferesi nel 7.2% e immunosoppressione nel 6.4%¹².

Il trattamento sintomatico deve focalizzarsi nel controllare le crisi epilettiche, che spesso sono refrattarie; particolare attenzione va prestata alla sintomatologia psichiatrica, che soprattutto nelle fasi iniziali può costituire l'aspetto predominante.

ENCEFALITI DA ANTICORPI CONTRO ANTIGENI DI SUPERFICIE

Lo screening di encefaliti limbiche paraneoplastiche sieronegative ha permesso recentemente da un lato di individuare dei nuovi marcatori anticorpali, dall'altro di riconoscere alcuni fenotipi clinici del tutto simili alla classica encefalite limbica, ma non associati ad un tumore sottostante.

I nuovi anticorpi, diversamente dagli onconeurali, sono diretti contro antigeni posti sulla membrana cellulare. In particolare, alcuni di essi legano epitopi di canali ionici e recettori localizzati a livello sinaptico. Tali proteine, come i recettori del glutammato NMDAR e AMPAR o i recettori del Gaba, giocano ruoli fondamentali nei meccanismi di memorizzazione, nell'apprendimento e nelle funzioni cognitive. In modelli animali la loro disfunzione, provocata con tecniche farmacologiche o di *knock out* genetico, causa crisi epilettiche, disturbi della memoria e del comportamento, ossia quadri molto simili a quelli identificati nei pazienti affetti. I dati sperimentali e clinici finora noti supportano un ruolo patogenetico diretto di tali anticorpi.

ENCEFALITE CON ANTICORPI ANTI-VGKC (ANTI-LG11 E ANTI-CASPR2)

I canali del potassio voltaggio-dipendenti (VGKC) sono un gruppo di proteine tetrameriche fondamentali nel generare il potenziale d'azione a livello neuronale. Anticorpi contro i VGKC sono stati inizialmente descritti nella neuromiotonia acquisita, un disturbo del sistema nervoso periferico caratterizzato da fascicolazioni e miocimia, rigidità e crampi muscolari¹³ e nella sindrome di Morvan, caratterizzata da neuromiotonia e segni di coinvolgimento centrale quali disturbi del sonno, confusione, ansia e disturbi psichiatrici¹⁴. Nel 2001 il gruppo di A. Vincent¹⁵ descrisse due pazienti affetti da encefalite limbica (in un solo caso associata a tumore) in cui era stato possibile documentare un alto titolo di anticorpi anti-VGKC; in un paziente vi fu un'eccellente risposta alla plasmateresi, nell'altro la sindrome ebbe una risoluzione spontanea. In entrambi i casi la risoluzione della sintomatologia coincise con il crollo del titolo anticorpale.

Gli anticorpi anti-VGKC divennero successivamente un nuovo marcatore di quadri del tutto simili alle encefaliti limbiche paraneoplastiche associate ad anticorpi onconeurali. L'encefalite limbica associata ad anti-VGKC si differenzia per la marcata risposta alla terapia immunomodulante e per l'alta proporzione di casi non paraneoplastici (fino al 70-80%). Altro elemento caratteristico è il frequente riscontro di iposodiemia refrattaria, nel contesto di una sindrome da inappropriata secrezione di ADH¹⁶.

Recentemente, gli anticorpi anti-VGKC hanno subito un'ulteriore caratterizzazione¹⁷. Sono infatti stati identificati i reali bersagli antigenici di tali anticorpi, che solo in rari casi legano una subunità dei VGKC (corrispondente a kV1). Altri anticorpi sono invece specifici per la *leucine-rich glioma inactivated 1* (LG11) e la *contactin-associated protein-2* (CASPR2), proteine associate ai canali VGKC. LG11 è una proteina secretoria espressa su membrane neuronali e non neuronali¹⁸; CASPR2 è una proteina essenziale per il *clustering* dei VGKC in vivo¹⁹.

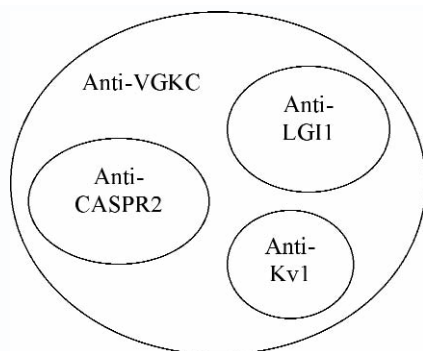


Figura 1: Anticorpi caratterizzati nel gruppo degli anti-VGKC

I pazienti con anticorpi anti-LGI1 presentano la tipica encefalite limbica già descritta in associazione con gli anti-VGKC (raramente paraneoplastica, frequente riscontro di iponatriemia, risposta alla terapia immunosoppressiva).

I pazienti positivi agli anticorpi anti-CASPR2 presentano invece sintomi di tipo encefalitico (deficit cognitivi, confusione, disturbi amnesici, allucinazioni, crisi epilettiche) associati ad ipereccitabilità periferica (tipo sindrome di Morvan, vd. sopra).

Indagini strumentali

I reperti strumentali sono molto simili a quelli che si riscontrano nelle encefaliti limbiche paraneoplastiche con anticorpi onconeurali. Il liquor è spesso normale o mostra solo la presenza di bande oligoclonali. La RM cerebrale può mostrare iperintensità di segnale a livello temporo-mesiale nelle sequenze T2 e FLAIR, ma la sua negatività non esclude la diagnosi.

Nel sospetto di encefalite limbica, specie se non in presenza di una neoplasia sottostante, è indicato ricercare la presenza di anticorpi anti-VGKC sul siero dei pazienti con tecniche di radioimmunoprecipitazione o la reattività specifica contro LGI1 e CASPR2 con tecniche di immunofluorescenza su cellule trasfettate con gli antigeni.

Tumori associati

Solo nel 20% dei casi associati ad anticorpi anti-VGKC la patologia è sostenuta dalla presenza di una neoplasia (di solito tumore del polmone o timoma).

Prognosi e terapia

La risposta alla terapia immunomodulatoria (varia combinazione di steroidi, plasmaferesi e immunoglobuline e.v.) è in genere molto buona. Quando sono presenti sequele, esse consistono soprattutto nell'incompleto recupero delle funzioni mnestiche. La risposta alla terapia è confermata, oltre che dal miglioramento della sintomatologia, dalla risoluzione delle alterazioni radiologiche e dalla diminuzione del titolo anticorpale.

ENCEFALITE CON ANTICORPI ANTI-NMDAR

L'encefalite da anticorpi anti-NMDAR è stata descritta per la prima volta nel 2007 dal gruppo di J. Dalmau²⁰, in dodici giovani donne affette da sintomi psichiatrici,

disturbi del movimento e disautonomia con episodi di ipoventilazione. Le segnalazioni, a partire da quella casistica iniziale, sono diventate molto numerose; anche l'esperienza del nostro gruppo permette di affermare che l'encefalite da anticorpi anti-NMDAR rappresenta probabilmente la più frequente delle encefaliti associate ad anticorpi contro antigeni di superficie.

Patogenesi

Il recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) appartiene al gruppo dei recettori ionotropici del glutammato, il principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC; questa proteina ricopre un ruolo fondamentale nella trasmissione sinaptica e nella plasticità neuronale. Essa è costituita da dimeri o tetrametri formati dalle isoforme NR1, NR2 (A-D), NR3 (A-B). Gli anticorpi descritti nei pazienti affetti, di isotipo IgG1, IgG2 e IgG3 sono diretti contro la subunità recettoriale NR1. I pochi casi descritti a livello immunopatologico documentano depositi di IgG con rari infiltrati infiammatori a livello di ippocampo, corteccia, nuclei della base e midollo spinale. I tumori associati ai casi paraneoplastici esprimono l'antigene NMDAR²⁰. Studi in vitro ed ex vivo dimostrano un'azione di internalizzazione dei cluster recettoriali a livello post-sinaptico, di tipo reversibile.

Quadro clinico

L'encefalite da anticorpi anti-NMDAR colpisce più frequentemente il sesso femminile (70-80% dei casi) e viene diagnosticata tipicamente in giovani donne con un'età media di 22-23 anni. La malattia interessa anche la popolazione pediatrica (fino al 40% dei casi)²¹.

La malattia all'esordio si manifesta nel 70% dei casi con sintomi prodromici simil-influenzali quali febbre o cefalea; dopo alcuni giorni, con un andamento *multistage*²², compaiono le manifestazioni tipiche della patologia.

L'esordio psichiatrico isolato è frequente e può essere inizialmente confuso con un episodio depressivo maggiore, una psicosi acuta o un'intossicazione da sostanze.

Le crisi epilettiche sono presenti in circa l'80% dei casi. Caratteristici sono i movimenti involontari a carico del distretto oro-facciale e degli arti, descritti in quasi il 90% dei casi, che possono essere erroneamente considerati di tipo epilettico. La depressione del livello di coscienza associata all'instabilità disautonomica e agli episodi di ipoventilazione comportano spesso la necessità di ricoverare il paziente presso unità di terapia intensiva e di garantire un'assistenza di tipo ventilatorio anche per diverse settimane, con conseguente lunga ospedalizzazione.

Nei pazienti pediatrici, i sintomi d'esordio consistono spesso in modificazioni del carattere e del comportamento, disturbi del sonno e del linguaggio, difficoltà di deambulazione con posture distoniche²¹.

Indagini diagnostiche

La maggior parte dei pazienti dimostra a livello liquorale una pleiocitosi linfocitaria. Circa un terzo dei pazienti presenta aumento della proteinorachia e circa due terzi bande oligoclonali. Irani et al.²² suggeriscono che è più probabile nelle fasi precoci documentare un aumento della cellularità liquorale, mentre in fasi più tardive la cellularità diminuisce e diventa più frequente il riscontro di bande oligoclonali liquorali.

Circa metà dei pazienti all'esordio presentano anomalie alla RM cerebrale con iperintensità in T2 e FLAIR a livello di corteccia cerebrale e cerebellare o della regione temporo-mesiale.

L'EEG, alterato in quasi la totalità dei casi, dimostra un rallentamento generalizzato o segni irritativi di tipo epilettiforme.

La diagnosi è confermata dalla presenza sul siero o sul liquor degli anticorpi diretti contro la subunità NR1 dell'NMDAR con tecniche di immunofluorescenza su cellule transfettate con l'antigene.

Tumori associati

Nel lavoro di Irani et al., 8/31 femmine presentavano un tumore ovarico mentre solo 1/8 maschi presentava una neoplasia (recidiva di un linfoma di Hodgkin). Nella casistica di Dalmau, diversamente, su un totale di 98 pazienti, circa il 60% dei casi era paraneoplastico, quasi la totalità costituiti da donne con teratomi ovarici maturi ed immaturi. Nei casi pediatrici, circa un terzo è costituito da encefaliti paraneoplastiche, con netta prevalenza di tumori femminili ovarici.

Terapia e prognosi

La terapia consiste in trattamenti immunomodulanti (steroidi, plasmaferesi, immunoglobuline e.v.) associati alla rimozione del tumore nei casi paraneoplastici. Nella serie di 100 pazienti descritti da Dalmau circa il 50% presentava un recupero completo, nel 30% dei casi erano presenti degli esiti moderati, nel 20% dei deficit più gravi (follow up con mediana di 16 mesi).

Le encefaliti con anticorpi anti-NMDAR possono recidivare dal 20% al 25% dei casi. La probabilità di recidiva è più alta nei casi idiopatici rispetto ai casi paraneoplastici trattati tempestivamente. Le recidive non sempre dipendono da una ripresa della neoplasia sottostante²³.

ENCEFALITE CON ANTICORPI ANTI-AMPAR

Patogenesi

Gli AMPAR sono recettori ionotropici del glutammato formati da complessi tetramericici costituiti dalle subunità GluR1-GluR4²⁴ (recentemente ridenominate GluA1-GluA4²⁵); la composizione del recettore varia a seconda della regione del SNC considerata. Gli anticorpi descritti nelle encefaliti autoimmuni sono diretti contro le subunità GluR1 e GluR2. L'ippocampo esprime più di altre regioni tale combinazione di subunità recettoriali.

L'incubazione degli anticorpi su culture neuronali ha dimostrato una diminuzione del numero di recettori AMPAR sulla superficie sinaptica dei neuroni²⁶.

Quadro clinico

Il quadro clinico delle encefaliti da anticorpi anti-AMPAR è descritto in poche casistiche finora disponibili^{26,27,28}. I pazienti hanno un'età media di circa 60 anni e la maggior parte è di sesso femminile. La presentazione clinica è caratterizzata da confusione subacuta, disorientamento e perdita di memoria, sintomi tipici dell'encefalite limbica. Lai et al.²⁶ descrivono fra gli altri un paziente con rapida perdita di memoria (4 mesi) associata a disturbi comportamentali e agitazione

psicomotoria, inizialmente inquadrata come demenza. Due pazienti descritti da Graus et al.²⁸ si presentavano con una psicosi atipica; in tali pazienti il liquor e la RM cerebrale non suggerivano una patologia immuno-mediata. Uno dei pazienti aveva sviluppato anche un quadro di afasia motoria.

Una delle caratteristiche principali di questo gruppo di pazienti è la tendenza alla recidiva (fino a un terzo dei pazienti), anche in casi senza tumore o senza ripresa di malattia; tale recidive possono presentarsi anche a lungo termine (in un caso fino a 101 mesi dal primo episodio di encefalite).

Indagini diagnostiche

Il liquor mostra spesso pleiocitosi linfocitaria; nella casistica di Lai 9/10 pazienti presentavano un liquor con pleiocitosi (mediana di 24 cellule/ul con range 6 – 75). Nello stesso lavoro la RM cerebrale mostrava 8/9 pazienti positivi con iperintensità della regione temporo-mesiale.

La diagnosi è confermata dalla positività della ricerca su siero (o liquor) degli anticorpi diretti contro l'antigene AMPAR con tecniche di immunofluorescenza su linee cellulari esprimenti la proteina.

Tumori associati

L'encefalite associata ad anti-AMPAR, nei casi finora descritti, si associa a neoplasia della mammella, del polmone (SCLC) e del timo. Dei 10 pazienti descritti da Lai, in 7 fu possibile diagnosticare un tumore (follow up con mediana di 16 mesi) al primo episodio o alla prima recidiva clinica.

Terapia e prognosi

La risposta alla terapia è buona. Tutti i pazienti finora descritti, trattati al primo episodio con immunoterapia e rimozione del tumore quando presente, hanno dimostrato un recupero soddisfacente. In presenza di una recidiva clinica tuttavia la risposta risulta spesso parziale e si accompagna ad importanti sequele (deficit di memoria, disturbi comportamentali). Di conseguenza l'outcome non dipende dalla presenza o meno di una neoplasia sottostante, piuttosto è determinato da un'adeguata gestione delle recidive, che si può avvalere anche di un trattamento immunosoppressivo (es. azatioprina)²³.

ENCEFALITE CON ANTICORPI ANTI-GABABR

Patogenesi

I recettori del GABA di tipo B sono recettori accoppiati a proteine G costituite da due subunità, GABAB1 e GABAB2. Tali recettori intervengono in processi di inibizione presinaptica e postsinaptica mediati dal GABA. Essi sono ubiquitari a livello di SNC, ma le regioni più ricche sono l'ippocampo, il talamo e il cervelletto. Gli anticorpi decritti in pazienti affetti da encefalite autoimmune riconoscono la subunità GABAB1, necessaria per il legame con il neurotrasmettitore e la funzione del recettore, mentre la subunità GABAB2 è necessaria per la corretta localizzazione a livello della membrana cellulare e per l'accoppiamento con le proteine G.

Per gli anticorpi anti-GABABR, appartenenti alla classe IgG1, vi sono evidenze a supporto di un meccanismo di tipo citotossico complemento-mediato²⁹.

Quadro clinico

Le caratteristiche delle encefaliti associate ad anticorpi anti-GABA_BR sono solo parzialmente note. Le rassegne di pazienti affetti disponibili ad oggi in letteratura sono quella del gruppo di J. Dalmau²⁹ che descrive 15 pazienti affetti, e quella del gruppo di F. Graus³⁰, che riporta le caratteristiche di 10 pazienti. Entrambe le casistiche sono di tipo retrospettivo, ossia sono state ottenute screenando popolazioni di pazienti affetti da encefalite di sospetta natura paraneoplastica o idiopatica. L'età media dei pazienti è globalmente di circa 60 anni, con una predominanza di pazienti di sesso maschile. Le caratteristiche cliniche ricordano quadri classici di encefalite limbica (*vedi sopra*). Tutti i pazienti presentano invariabilmente confusione e perdita di memoria; le crisi epilettiche sono presenti nella quasi totalità dei pazienti e spesso costituiscono l'esordio della patologia. Sono frequenti le manifestazioni di tipo psichiatrico.

Indagini strumentali

L'analisi del liquor rileva una modesta pleiocitosi (9/10 Dalmau, 4/10 Graus). L'EEG spesso mostra segni irritativi, coerentemente con l'alto numero di pazienti con crisi epilettiche. La RM può evidenziare un interessamento infiammatorio temporo-mesiale uni- o bilaterale (10/15 Dalmau, 4/10 Graus).

La diagnosi è confermata dalla positività della ricerca su siero (o liquor) degli anticorpi diretti contro l'antigene GABA_BR (immunofluorescenza su linee cellulari transfettate con l'antigene).

Tumori associati

Sui 15 pazienti descritti da Dalmau, 7 pazienti presentavano un tumore, diagnosticato all'epoca di insorgenza della sindrome neurologica: 5 pazienti con tumore polmonare a piccole cellule (SCLC), un tumore polmonare neuroendocrino ed un'adenopatia mediastinica. Sui 10 pazienti descritti da Graus invece, 9 pazienti presentavano un tumore: 8 SCLC e un carcinoide del timo.

L'alta incidenza di tumori nelle due casistiche deve essere considerata con prudenza, considerata la natura retrospettiva degli studi (*vedi sopra*). Il lavoro del gruppo di Graus permette di concludere che gli anticorpi anti-GABA_BR sono i più frequenti anticorpi identificati in pazienti affetti da encefalite limbica sieronegativa associata a SCLC.

Terapia e prognosi

L'encefalite da anticorpi anti-GABA_BR ottiene una risposta alla terapia immunomodulante ed oncologica nel complesso meno soddisfacente rispetto agli altri tipi di encefalite descritti; tuttavia i dati finora disponibili in letteratura non permettono di trarre considerazioni conclusive sull'outcome.

BIBLIOGRAFIA

1. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* 2008;64(1):97-108.
2. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al. Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. *Mayo Clin Proc*;85(10):881-97.
3. Rosenbloom MH, Atri A. The evaluation of rapidly progressive dementia. *Neurologist*;17(2):67-74.
4. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain* 1968;91(3):481-96.

5. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123 (Pt 7):1481-94.
6. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124(Pt 6):1138-48.
7. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 2001;50(3):339-48.
8. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127(Pt 8):1831-44.
9. McKeon A, Marnane M, O'Connell M, Stack JP, Kelly PJ, Lynch T. Potassium channel antibody associated encephalopathy presenting with a frontotemporal dementia like syndrome. *Arch Neurol* 2007;64(10):1528-30.
10. Scheid R, Lincke T, Voltz R, von Cramon DY, Sabri O. Serial 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging of paraneoplastic limbic encephalitis. *Arch Neurol* 2004;61(11):1785-9.
11. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*;18(1):19-e3.
12. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol*;67(3):330-5.
13. Kleopa KA, Elman LB, Lang B, Vincent A, Scherer SS. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K+ channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 2006;129(Pt 6):1570-84.
14. Liguori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001;124(Pt 12):2417-26.
15. Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001;50(1):73-8.
16. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):1135-40.
17. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*;133(9):2734-48.
18. Schulte U, Thumfart JO, Klockner N, et al. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron* 2006;49(5):697-706.
19. Poliak S, Salomon D, Elhanany H, et al. Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K+ channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1. *J Cell Biol* 2003;162(6):1149-60.
20. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61(1):25-36.
21. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66(1):11-8.
22. Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*;133(Pt 6):1655-67.
23. Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis and Other Synaptic Autoimmune Disorders. *Curr Treat Options Neurol*;13(3):324-32.
24. Keifer J, Zheng Z. AMPA receptor trafficking and learning. *Eur J Neurosci*;32(2):269-77.
25. Collingridge GL, Olsen RW, Peters J, Spedding M. A nomenclature for ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology* 2009;56(1):2-5.
26. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65(4):424-34.
27. Bataller L, Galiano R, Garcia-Escrig M, et al. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology*;74(3):265-7.
28. Graus F, Boronat A, Xifro X, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology*;74(10):857-9.
29. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*;9(1):67-76.
30. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology*;76(9):795-800.

TERAPIA DELLE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI TRASMISSIBILI: ATTUALITÀ E PROSPETTIVE

Maurizio Pocchiari, Silvia Graziano

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

LE MALATTIE

Le encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) o malattie da prioni, sono patologie neurologiche ad esito letale dell'uomo (malattia di Creutzfeldt-Jakob, MCJ) e di alcune specie di mammiferi di interesse zootecnico come pecore e capre (scrapie), bovini (encefalopatia spongiforme bovina, BSE), visoni (encefalopatia spongiforme del visone) e cervidi (malattia cronica debilitante). Le lesioni neuropatologiche nelle EST sono rappresentate da spongiosi, perdita neuronale, attivazione delle cellule astrocitarie e microgliali, e dalla caratteristica assenza di flogosi. A queste lesioni si associa la formazione e l'accumulo di depositi proteici costituiti dalla isoforma patologica della proteina prionica (PrP^{EST}). La PrP^{EST} è una proteina insolubile e parzialmente resistente alle proteasi che viene prodotta durante l'infezione a partire da un precursore cellulare dell'ospite (PrP^c) che è invece solubile e sensibile agli enzimi proteolitici. Le EST possono quindi essere classificate tra le malattie causate da "misfolding proteico" come la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, la Corea di Huntington e la Sclerosi Laterale Amiotrofica. Le EST tuttavia si differenziano da queste patologie in quanto sono le sole ad essere trasmissibili, sia in condizioni naturali che sperimentali, a molte specie di mammiferi, incluso l'uomo. Non si conosce però la natura chimico-fisica dell'agente infettivo: se cioè sia presente un acido nucleico o se l'agente sia composto da una o più proteine.

Le EST umane possono comparire in forma sporadica (le più frequenti), in seguito ad alterazioni genetiche, per contaminazione con alimenti contaminati con l'agente della BSE (MCJ variante) o causate da procedure medico-chirurgiche (forme iatrogene).

La *MCJ sporadica* è diffusa in tutto il mondo con un'incidenza annua che varia tra 1 e 2 casi per milione di persone. Colpisce di preferenza soggetti tra i 60 e gli 80 anni con una sopravvivenza media di circa 5 mesi, ma con pazienti che presentano una rapidissima evoluzione (meno di un mese) ed altri che sopravvivono oltre due anni. L'insorgenza della malattia può essere insidioso, con disturbi cognitivi o comportamentali, allucinazioni visive o disturbi del coordinamento motorio. Più raramente, la malattia insorge in modo acuto simulando un accidente vascolare cerebrale. La malattia progredisce piuttosto rapidamente e nel giro di poche settimane il paziente presenta una grave compromissione delle funzioni superiori (demenza), segni cerebellari, mioclonie diffuse, fino a raggiungere uno stadio di quasi totale immobilità e mutismo (mutismo acinetico). La diagnosi clinica è molto difficile nelle prime settimane di malattia e spesso si arriva alla diagnosi solo poco prima dell'exitus. Alcuni esami strumentali, come l'elettroencefalogramma (EEG), la risonanza magnetica (RM) del cranio e la presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano sono di grande utilità per formulare una corretta diagnosi clinica. L'EEG mostra in circa il 60% dei casi un ritmo pseudo-periodico molto caratteristico e la RM del cranio una iperintensità bilaterale dei nuclei della base e spesso anche della corteccia cerebrale. Non è noto alcun fattore di rischio responsabile della MCJ sporadica se non una

debole predisposizione genetica legata al sito polimorfico del gene della proteina prionica (*PRNP*) al codone 129 e l'età avanzata. Nella popolazione generale questo sito polimorfico produce due varianti alleliche, che codificano gli aminoacidi metionina e valina. Nei paesi occidentali circa il 40% della popolazione è omozigote per metionina, il 50% è eterozigote (metionina/valina) e il restante 10% circa è omozigote per valina. Questi valori differiscono da quelli che si ritrovano tra i pazienti affetti da MCJ sporadica, nei quali il 70-80% dei casi è omozigote per metionina. Recentemente è stata riscontrata una maggior frequenza di interventi chirurgici e trasfusioni di sangue nei pazienti con MCJ sporadica rispetto alla popolazione di controllo facendo ipotizzare possibili fattori di rischio iatrogeno per una piccola percentuale di forme cosiddette sporadiche.

La sopravvivenza della MCJ sporadica è variabile e in parte dipende dal polimorfismo in posizione 129 della PrP e dalla struttura tridimensionale che assume la PrP^{EST} in corso di malattia (Pocchiari e coll., 2004). Nell'uomo la PrP^{EST} può assumere almeno due diverse conformazioni, tipo 1 e tipo 2, che si distinguono all'esame elettroforetico della proteina. La combinazione tra i 3 possibili polimorfismi della PrP e i due tipi di PrP^{EST} danno luogo ai 6 sottotipi di MCJ sporadica (per esempio, MM1, omozigoti per metionina con PrP^{EST} di tipo 1; MV2, eterozigoti con PrP^{EST} di tipo 2, ecc.).

La *MCJ genetica* è legata a mutazioni del gene *PRNP*. La sintomatologia e la durata della malattia in questi pazienti sono generalmente simili a quelle della MCJ sporadica. Oltre alla MCJ genetica, esistono due altre rare forme di EST causate da mutazioni del gene *PRNP*: l'insonnia fatale familiare, che si manifesta con gravi alterazioni del sonno e del sistema nervoso vegetativo e la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, nella quale i pazienti sviluppano principalmente disturbi di tipo cerebellare, con una durata di malattia di oltre 3 anni. L'età di insorgenza e la durata della malattia dipendono in parte dal tipo e dalla localizzazione della mutazione ma spesso si osservano anche all'interno della stessa famiglia soggetti che sviluppano la malattia precocemente e altri che la sviluppano in tarda età o nei quali la mutazione non determina la malattia.

La *MCJ variante* è causata dall'agente dell'encefalopatia spongiforme bovina in seguito a consumo di cibo infetto e colpisce prevalentemente soggetti tra i 15 e i 30 anni. A luglio 2011 sono stati descritti 223 casi, in prevalenza nel Regno Unito (175) e in Francia (25). La MCJ variante si discosta dalla MCJ sporadica per la durata della malattia, superiore ai sei mesi, e per le caratteristiche cliniche di esordio di tipo psichiatrico (depressione, ansietà, apatia, illusioni). La sintomatologia evolve nei mesi successivi con un'ataxia della marcia, disturbi sensoriali di tipo dolorifico, movimenti involontari, progressivo deterioramento intellettuale e mutismo acinetico, con un quadro neurologico franco, sostanzialmente non dissimile dalla forma sporadica. Fondamentale per la diagnosi clinica di MCJ variante è l'esecuzione della RM del cranio che mostra un'iperintensità bilaterale di segnale a livello del pulvinar. Quando la sintomatologia clinica e gli esami strumentali non permettono di distinguere la MCJ variante da altre forme di MCJ, si ricorre alla biopsia tonsillare per identificare – mediante tecniche immunochimiche – la presenza di PrP^{EST} che è presente nei tessuti linforeticolari dei soli pazienti affetti da MCJ variante. Tutti i pazienti con MCJ variante sono omozigoti per metionina nell'aminoacido 129 della proteina prionica. Alcuni soggetti eterozigoti sono stati trovati positivi alla PrP^{EST} in tessuti periferici senza però aver mostrato segni clinici di malattia.

La *MCJ iatrogena* è causata dalla trasmissione dell'agente infettivo attraverso l'utilizzo di ormoni ipofisari estratti da tessuti cadaverici (per es., l'ormone della crescita) o impianti di dura madre prelevati da pazienti deceduti per MCJ sporadica. Alcuni casi di MCJ iatrogena sono stati descritti anche in seguito all'utilizzo di ferri neurochirurgici utilizzati in precedenza in pazienti con MCJ sporadica e non adeguatamente sterilizzati. Il tempo che intercorre dall'infezione alla comparsa dei primi segni clinici è variabile da un minimo di 1-2 anni fino a oltre 10-15 anni. La sintomatologia clinica della MCJ iatrogena è simile a quella della forma sporadica. Alcuni casi di MCJ variante sono stati trasmessi attraverso trasfusioni di sangue e, probabilmente, in seguito a terapia con fattore VIII preparato da pool di plasma nel quale era presente un donatore infetto con MCJ variante.

LA PATOGENESI E POSSIBILI MECCANISMI D'INTERVENTO TERAPEUTICO

L'unico evento patogenetico conosciuto delle EST è costituito dalla trasformazione della PrP^c in PrP^{EST}. La PrP^c e la PrP^{EST} differiscono quindi per la loro struttura tridimensionale ma i meccanismi della conversione patologica della PrP^c e la natura dell'agente infettivo responsabile dell'evento patologico rimangono sconosciuti. Delle molte teorie proposte, l'ipotesi etiologica più accreditata è quella del "prione" nella quale si prevede che l'agente sia costituito dalla sola PrP^{EST} senza alcun acido nucleico; l'ipotesi della presenza di un virus di piccole dimensioni, con un proprio acido nucleico e almeno una proteina virale, e quella del "virino", costituito dall'assemblaggio di PrP^{EST} e acido nucleico esogeno non codificante sono al momento molto teoriche perché non è mai stato identificato un acido nucleico specifico. Secondo la teoria che prevede il prione formato da "sole proteine", la struttura base dell'agente infettante sarebbe costituita da piccoli aggregati di 15-30 molecole di PrP^{EST}. Una singola molecola di PrP^{EST} non sarebbe infatti sufficiente per iniziare il processo infettivo. La replicazione dell'agente infettivo secondo questa teoria avverrebbe mediante l'interazione diretta tra PrP^{EST} esogena e PrP^c dell'ospite, che a sua volta assumerebbe la conformazione patologica. Questa conversione innescherebbe un meccanismo autocatalitico responsabile della produzione di PrP^{EST} endogena. Nelle forme sporadiche e genetiche la prima molecola di PrP^{EST} sarebbe generata spontaneamente per un evento casuale all'interno della cellula normale o in seguito a mutazione sul gene della PrP. La trasformazione della PrP^c sarebbe poi indotta dal legame con la PrP^{EST} che forzerebbe la PrP^c a dispiegarsi, almeno in parte, per poi assumere la conformazione della PrP patologica. In alternativa, è possibile che entrambe le forme di PrP, quella normale caratterizzata da conformazione ad alfa elica, e quella patologica ad alto contenuto di foglietti beta, siano presenti all'interno della cellula con l'equilibrio a favore della forma normale. Lo spostamento dell'equilibrio a favore della forma patologica deriverebbe dalla stabilizzazione di quest'ultima mediante la formazione di un aggregato cristallino, evento naturale ma estremamente raro, oppure dalla presenza di aggregati di PrP^{EST} di origine esogena. A questo punto la formazione del centro di nucleazione fungerebbe da catalizzatore per la trasformazione e l'aggregazione di nuove molecole.

I sostenitori della teoria virale ipotizzano invece che un ipotetico virus si leghi alla PrP^c e, in seguito a questa interazione, la proteina venga modificata in PrP^{EST}. Le particelle virali prodotte all'interno della cellula si legherebbero, tramite interazioni idrofobiche,

alla PrP^{EST} proteggendo il virus dalle procedure di inattivazione. Anche il virino si legherebbe alla PrP^c per entrare all'interno della cellula; a questo punto l'acido nucleico, andrebbe incontro a svariati cicli di replicazione per poi complessarsi con una molecola di PrP^c endogena determinandone la conversione conformazionale.

In seguito ad infezione per via periferica - endovenosa, intraperitoneale, intramuscolare, sottocutanea oppure orale - l'agente si diffonde nell'organismo per via ematica dando inizio ad una prima fase replicativa nelle cellule follicolari dendritiche dei tessuti linfatici. Dagli organi linfatici attraverso i nervi periferici, mediante il trasporto assonale, il prione raggiunge il midollo spinale e quindi l'encefalo dove continua a replicarsi provocando accumulo di PrP^{EST}, le tipiche lesioni neuropatologiche, e quindi l'insorgenza di segni clinici e la morte dell'ospite. Alcuni ceppi particolarmente neurovirulenti raggiungono il sistema nervoso centrale penetrando direttamente nelle terminazioni nervose dal sito di inoculazione periferico.

I prioni inducono malattia nell'ospite dopo mesi o anni dall'infezione. Durante questo periodo non è presente nessun segno clinico e non vi sono esami di laboratorio capaci di identificare i soggetti infetti. Il tempo di incubazione dipende dal ceppo di prione, dalla dose infettante, dalla via di infezione e dal background genetico dell'ospite.

Studi sulla struttura tridimensionale della PrP^c hanno dimostrato che questa proteina è conservata tra le diverse specie di mammiferi, e che proteine simili sono presenti anche nei rettili, uccelli, anfibi e pesci. Nei mammiferi, la PrP^c è legata alle membrane cellulari mediante un'ancora di glicosil-fosfatidil-inositolo (GPI), suggerendo un suo possibile coinvolgimento nella trasduzione del segnale o nell'adesione cellulare. Con la sua porzione ammino-terminale, costituita da un'octapeptide ripetuto cinque volte, la PrP^c lega il rame e avrebbe quindi un'attività superossido-dismutasi-simile: potrebbe quindi far parte dei sistemi di resistenza cellulare allo stress ossidativo. Altri dati sperimentali mostrano che la PrP^c può legarsi alle proteine di membrana e partecipare a attività funzionali e di regolazione quali l'adesione cellulare, il differenziamento, l'internalizzazione, e la protezione della cellula da meccanismi di stress. Nonostante questi studi, non si è però ancora giunti a evidenze conclusive su quale sia l'esatto ruolo fisiologico della PrP^c. Topi 'knock-out' per la PrP^c, per esempio, hanno uno sviluppo normale e non presentano segni clinici o lesioni patologiche particolari. Questi topi, tuttavia, sono resistenti all'infezione con EST sperimentale e ciò dimostra che la PrP^c svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia.

Le strategie terapeutiche attuate negli ultimi 20 anni si sono quindi concentrate nell'impedire la trasformazione della PrP^c in PrP^{EST}. Sebbene non sia sempre possibile individuare l'esatto meccanismo di azione per tutti i farmaci e/o interventi terapeutici testati in modelli cellulari o animali delle malattie da prioni, teoricamente esistono diversi livelli per bloccare o ridurre la formazione della PrP^{EST} o mitigarne gli effetti nocivi cellulari. Questi sono sinteticamente illustrati in figura 1 e si possono così riassumere:

1. Impedire il legame tra PrP^c e PrP^{EST} (per esempio, composti polianionici come il pentosan polisolfato);
2. Impedire la trasformazione della PrP^c in PrP^{EST} (per esempio, composti tetrapirrolici come le ftalocianine o peptidi sintetici "beta-sheet breaker" di PrP);
3. Rimuovere la PrP^c (anticorpi anti-PrP, RNA interferenti, Congo rosso);
4. Rimuovere la PrP^{EST} oligomerica che probabilmente è responsabile del legame con la PrP^c (per esempio i composti tetraciclici come le tetracicline);
5. Stabilizzare i polimeri di PrP^{EST} in modo da evitare la formazione delle forme oligomeriche (per esempio Congo rosso);

6. Bloccare il traffico della PrP^c e/o PrP^{EST} verso compartimenti cellulari che favoriscono la trasformazione patologica (per esempio, composti policationici, antibiotici polienici come l'amfotericina B, composti triciclici come la quinacrina, statine);
7. Mitigare l'attivazione della cascata di eventi patogenetici responsabili del danno cellulare (per esempio con l'uso di anticorpi anti-PrP, Curcumina, Flupirtina).

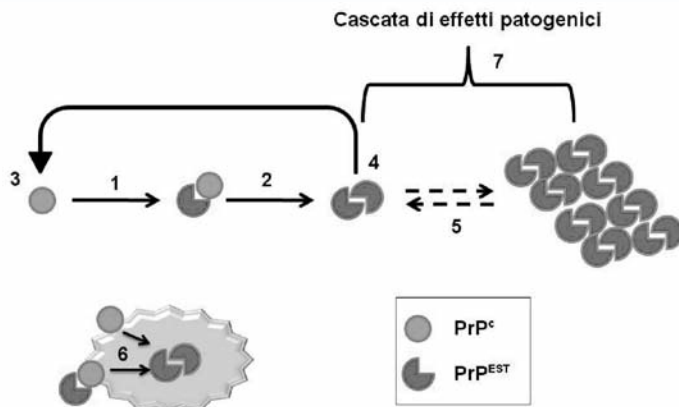


Figura 1. Possibili siti di azione per trattamenti anti-prione

TERAPIA: PASSATO E PRESENTE

Delle diverse centinaia di molecole testate in modelli acellulari, cellulari o in animali da laboratorio (Trevitt e Collinge, 2006; Sim e Caughey, 2009), solo pochissime sostanze sono state provate nell'uomo (tavola 1). La maggior parte dei tentativi terapeutici nell'uomo è stata eseguita su singoli o piccoli gruppi di pazienti senza l'uso di appropriati controlli (Bone e coll., 2008; Stewart e coll., 2008; Brazier e coll., 2009). Inoltre, la presenza di sottotipi clinici di MCJ sporadica che differiscono per durata di malattia rende l'interpretazione dei pochi studi comparativi molto difficile. Solo due farmaci (flupertina e chinacrina) sono stati sperimentati verso placebo. Otto e coll. (2004) hanno mostrato che nei pazienti con MCJ sporadica il trattamento con flupertina determina solo un temporaneo miglioramento delle funzioni cognitive rispetto ai controlli. Le due sperimentazioni con chinacrina hanno sostanzialmente dimostrato l'inefficacia del farmaco nel prolungare la sopravvivenza della malattia (Haik e coll., 2004; Collinge e coll., 2009) mentre i risultati di un altro studio clinico in corso negli Stati Uniti sono previsti per la metà del 2012. Per un altro farmaco, la doxiciclina, in fase di sperimentazione in Italia (De Luigi e coll., 2008) e in Francia, si dovrebbero conoscere i risultati nel corso del 2012.

Ad oggi, quindi, non vi sono terapie con provata efficacia per la MCJ e sindromi correlate e i pochi studi che hanno riportato una qualche efficacia nel migliorare alcuni segni clinici o nel prolungare il tempo di sopravvivenza devono essere considerati con molta prudenza (Pocchiarri e coll., 2008). Le poche sperimentazioni terapeutiche hanno però dimostrato che anche nella MCJ è possibile eseguire studi clinici con metodologie in grado di dare una risposta concreta sull'efficacia o meno di interventi terapeutici che abbiano mostrato una documentata attività preclinica in modelli sperimentali di malattie da prioni.

Tavola 1. Trattamenti terapeutici nelle encefalopatie spongiformi trasmissibile (EST) dell'uomo

| Classe | Trattamento | EST | N. pazienti trattati: non trattati | Tossicità | Effetto | Autore, anno |
|----------------|---------------------------|--------------|------------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------|
| Antivirali | Amantadina | MCJ | 1:0 | - | Miglioramento | Braham, 1971 |
| | | | 1:0 | Tossicità epatica, leucopenia, setticemia | No | Herishanu, 1973 |
| | | | 2:0 | Allucinazioni | Miglioramento | Sanders, 1973 |
| | | | 1:0 | - | No | Ratcliffe, 1975 |
| | | | 1:0 | - | Miglioramento | Sanders 1979 |
| | | | 1:0 | - | No | Scully, 1980 |
| | | | 4:5 | - | Lieve e transitorio miglioramento | Terzano, 1983 |
| | | | 4:4 | - | No | Neri, 1984 |
| | Vidarabina | MCJ | 3:0 | - | Miglioramento in 2 pazienti | Furlow, 1982 |
| | Aciclovir | MCJ | 1:0 | No | No | David, 1984 |
| 1:0 | | | - | No | Newman, 1984 | |
| Biologici | Interferone | sMCJ gEST | 1:0 | No | No | Kovanen, 1980 |
| | | | 1:0 | | | |
| Antifungini | Amfotericina B | MCJ | 2:0 | No | No | Masullo, 1992 |
| | Terapia elettroconvulsiva | MCJ | 1:0 | - | Miglioramento della depressione | Goetz, 1993 |
| Antidepressivi | Clomipramina | vMCJ | 1:0 | - | No | Derveaux, 2001 |

Tavola 1 (segue)

| | | | | | | |
|----------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Antiossidanti | Vari + vitamine | MCJ | 1:0 | - | Miglioramento | Drisko, 2002 |
| Anticonvulsivi | Levitracetam | MCJ | 1:0 | No | Riduzione del mioclono | Imperiale, 2003 |
| | Topiramato/ fenitoina | MCJ | 1:0 | - | Miglioramento (?) | Floel, 2003 |
| Antimaarici | Chinacrina ¹ | iMCJ | 1:0 | Disfunzione epatica | Miglioramento | Kobayashi, 2003 |
| | | sMCJ | 3:0 | Tossicità epatica, aplasia midollare | No | Scoazec, 2003 |
| | | gEST | 2:0 | Psicosi, psoriasi, ipotensione | No | Benito-Leon, 2004 ² |
| | | sMCJ vMCJ | 30:125 2:0 | > transaminasi Eruzione cutanea | No | Haik, 2004 |
| | | sMCJ iMCJ | 3:0 1:0 | Disfunzione epatica, colorazione gialla della cute | Miglioramento | Nakajima, 2004 |
| | | sMCJ | 3:0 | Disfunzione epatica | Miglioramento | Satoh, 2004 ³ |
| | | iMCJ | 1:0 | Epatopatia, colorazione gialla della cute | No | Matinez-Lage, 2005 |
| | | gMCJ | 1:0 | Epatite citolitica | No | Bertrand, 2005 |
| | | vMCJ | 1:0 | No | No | Wroe, 2006 |
| | | sMCJ iMCJ vMCJ gEST | 9:36 1:1 8:10 20:22 | Disfunzione epatica, rash cutaneo, epilessia | No (miglioramento transitorio) | Collinge, 2009 |
| | | sMCJ | 30:30 | In corso | In corso | Geschwind, Università della California, San Francisco, USA, in corso |

Tavola 1 (segue)

| | | | | | | |
|----------------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|--|--|--|
| Analgesici | Flupertina | sMCJ | 13:15 | Orticaria, ulcera gastrica, debolezza muscolare | Miglioramento delle funzioni cognitive | Otto, 2004 |
| Anticoagulanti | Pentosan polisolfato | vMCJ | 1:0 | No | Miglioramento | Todd, 2005 |
| | | vMCJ | 1:0 | Epilessia (?) | No | Whittle, 2006 |
| | | vMCJ | 1:0 | No | No (sopravvivenza prolungata) | Parry, 2007 |
| | | vMCJ | 1:0 | No | No | Rainov, 2007 |
| | | sMCJ | 8:0 | | | |
| | | iMCJ | 7:0 | | | |
| | | gEST | 7:0 | | | |
| | | vMCJ | 3:0 | Infarto cerebrale sottocorticale, ematoma n. caudato, febbre | Miglioramento e prolungata sopravvivenza in 2 casi di vMCJ | Bone, 2008 |
| iMCJ | 2:0 | | | | | |
| gEST | 2:0 | | | | | |
| sMCJ | 1:0 | Emorragia intraventricolare | No, prolungata sopravvivenza | Terada, 2011 | | |
| sMCJ | 1:6 | - | No | Honda, 2011 | | |
| iMCJ | 2:0 | | | | | |
| gEST | 1:0 | | | | | |
| Antibiotici | Doxiciclina | MCJ | - | - | Prolungata sopravvivenza | De Luigi, 2008 |
| | | MCJ | 30:30 | In corso | In corso | Tagliavini, Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano, in corso |
| | | MCJ | Non disponibile | In corso | In corso | Brandel, Hôpital de la Salpêtrière, Parigi, Francia, in corso |

EST, encefalopatia spongiforme trasmissibile; MCJ, malattia di Creutzfeldt-Jakob non specificata; iMCJ, MCJ iatrogena; sMCJ, MCJ sporadica; vMCJ, MCJ variante; gEST, EST genetica; -, non specificato; (?), risultato dubbio.

¹ sinonimo di quinacrina, mepacrina

² in associazione con Clorpromazina

³ in associazione con Verapamil

TERAPIA: DIFFICOLTÀ E PROSPETTIVE

Nonostante siano stati sperimentati centinaia di sostanze nei vari modelli sperimentali di EST, gli interventi terapeutici per curare o solo rallentare il decorso clinico di queste rare patologie neurodegenerative sono praticamente inesistenti. Alcuni risultati ottenuti negli studi preclinici sono stati incoraggianti ma la loro trasferibilità all'uomo è stata scarsa e con risultati molto deludenti. Le cause di questi insuccessi sono molteplici e sarà necessaria un'intensa attività di collaborazione tra ricercatori di base e ricercatori clinici con l'aiuto di statistici ed esperti di etica per sviluppare nuovi farmaci e successivamente nuove strategie di intervento terapeutico che da una parte mantengano l'integrità del rigore scientifico e dall'altra adottino un approccio sempre più etico alle sperimentazioni nell'uomo (Puopolo e Pocchiari, 2011). Le maggiori difficoltà riscontrate nello sviluppo di terapie efficaci per la MCJ e sindromi correlate sono di seguito elencate.

1. Studi preclinici poco attendibili

Nei modelli sperimentali la malattia è indotta attraverso inoculazione di materiale infetto dopo un lungo periodo di incubazione di mesi o anni durante i quali non è presente alcun segno clinico e tutti gli esami di laboratorio sono nella norma. La variabilità con cui si manifesta la malattia dipende da molti fattori, alcuni noti ed altri ancora non identificati. Svolgono un ruolo di primo piano l'omologia tra la sequenza della PrP^C dell'ospite e quella della PrP^{EST} presente nell'inoculo, il tipo di ceppo di prione (per esempio omogenati cerebrali di pazienti con MCJ sporadica di tipo MM1 o MV1 inducono la malattia nelle arvicole in meno di 200 giorni mentre quelli di tipo MM2 in più di 400 giorni) e la via di inoculazione (per esempio, la via intracerebrale e quella endovenosa sono più efficienti di quella orale o di quella sottocutanea). I modelli sperimentali, inoltre, simulano le forme di EST che sono causate da infezioni endogene quali la MCJ variante e la MCJ iatrogena ma sono poco rappresentativi per la MCJ sporadica o per le forme di EST genetica dove è probabile che la malattia sopraggiunga in modo spontaneo. La maggior parte degli studi preclinici sono stati inoltre eseguiti su ceppi di prione non umano e i risultati ottenuti potrebbero non essere replicabili nell'uomo. E' infatti noto che alcuni trattamenti terapeutici agiscono su alcuni ceppi di prione e non su altri. Sarebbe opportuno pertanto, prima di avviare una sperimentazione nell'uomo, aver esaminato l'efficacia del trattamento in più modelli sperimentali di EST. Il punto più critico della trasferibilità dei risultati ottenuti negli studi preclinici all'uomo è tuttavia nella tempistica dell'intervento terapeutico. Nei modelli sperimentali, i trattamenti terapeutici sono tanto più efficaci nel prolungare l'esordio clinico quanto più vicini sono al momento dell'infezione e in ogni caso prima della comparsa dei segni clinici. In altre parole, tutte le sostanze potenzialmente attive sono di fatto utili come trattamento preventivo piuttosto che terapeutico. Ciò è impossibile nell'uomo perché ancora non sono disponibili test diagnostici in grado di individuare soggetti infetti ma ancora clinicamente sani. Le uniche eccezioni sono quelle di attuare un trattamento preventivo in soggetti che sono stati esposti a procedure mediche potenzialmente in grado di trasmettere la MCJ o che sono portatori di una delle molteplici mutazioni del gene della proteina prionica. Il maggior pericolo degli studi preclinici, soprattutto di quelli non disegnati correttamente (per esempio, mancanza di randomizzazione, valutazione del trattamento non eseguito in cieco, etc.), è

quindi quello di sovrastimare i risultati ottenuti portando inevitabilmente al fallimento degli studi clinici. Un uso corretto dei modelli animali e un'interpretazione corretta dei risultati ottenuti porterebbero ad un miglior trasferimento dei dati sperimentali al letto del paziente.

2. Difficoltà nell'arruolamento dei pazienti

L'arruolamento di pazienti con patologie rare come le EST è una delle maggiori difficoltà per ottenere risultati interpretabili dagli studi clinici, specie in malattie con grande variabilità clinica come la MCJ. Inoltre, come in tutte le malattie rare e ad esito fatale, i pazienti o, come nel caso della MCJ, i familiari dei pazienti sono alla disperata ricerca di trattamenti miracolosi e spesso interrompono una sperimentazione per passare ad una più promettente. È esemplificativo ciò che viene riportato in uno dei pochi studi clinici sulle EST (Collinge e coll., 2009) dove veniva lasciata libera scelta ai pazienti o ai loro familiari di essere randomizzati, ricevere chinacrina o non ricevere alcun trattamento. Solo uno su oltre 100 pazienti ha scelto di essere randomizzato.

3. Ritardo nel trattamento

Come accennato nei paragrafi precedenti, la diagnosi di MCJ non è facile nelle prime settimane di malattia e questo porta ad un inevitabile ritardo nel trattamento. Dai dati ottenuti negli studi preclinici è chiaro che qualsiasi ritardo nel trattamento risulta in un inevitabile fallimento. Lo sviluppo di biomarcatori specifici per la malattia porterebbe ad un'anticipazione di eventuali trattamenti terapeutici e probabilmente ad un maggior successo degli studi clinici. I soggetti portatori di mutazioni del gene della PrP ma ancora clinicamente sani potrebbero essere i migliori candidati per beneficiare di eventuali trattamenti preventivi. Questi necessitano tuttavia di essere in terapia per lunghi periodi ed è quindi indispensabile che il farmaco abbia una bassa tossicità. In questa direzione, Tagliavini, Forloni e loro collaboratori stanno iniziando uno studio osservazionale con doxiciclina su una numerosa famiglia affetta da insonnia fatale familiare ed è auspicabile che analoghi studi, possibilmente in ambito di collaborazioni internazionali, possano cominciare anche in altre famiglie portatrici di mutazioni del gene della PrP.

4. Disegni di studi clinici non ottimali

Gli studi clinici per la sperimentazione farmacologica sono stati in gran parte disegnati per malattie a grande diffusione e si adattano con difficoltà a malattie estremamente rare e con esito inevitabilmente fatale nel giro di poche settimane come la MCJ. Non è certo questa la sede più appropriata per discutere di questo argomento ma sicuramente l'impiego di approcci statistici innovativi nei trial iniziali di Fase II potrebbe migliorare la selezione di farmaci efficaci per la MCJ e per altre malattie neurodegenerative rare (Puopolo e Pocchiari, 2011).

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE ESSENZIALI

1. Bone I, Belton L, Walker AS, Darbyshire J: Intraventricular pentosan polysulphate in human prion diseases: an observational study in the UK. *Europ J Neurol*, 15: 458-464, 2008.
2. Brazier MW, Wall VA, Brazier BW, Masters CJ, Collins SJ: Therapeutic interventions ameliorating prion disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 7: 83-105, 2009.
3. Collinge J, Gorham M, Hudson F, Kennedy A, Keogh G, Pal S, Rossor M, Rudge P, Siddique D, Spyer M, Thomas D, Walker S, Webb T, Wroe S, Darbyshire J: Safety and efficacy of quinacrine in

- human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. *Lancet Neurol*, 8: 334–344, 2009.
4. De Luigi A, Colombo L, Diomede L, Capobianco R, Mangier M, Miccolo C, Limido L, Forloni G, Tagliavini F, Salmona M: The efficacy of tetracyclines in peripheral and intracerebral prion infection. *PLoS One*, 3: e1888, 2008.
5. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, Lewis V, Sutcliffe T, Giulivi A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel J-P, Alperovitch A, Zerr I, Poser S, Kretzschmar HA, Ladogana A, Rietvald I, Mitrova E, Martinez-Martin P, de Pedro-Cuesta J, Glatzel M, Aguzzi A, Cooper S, Mackenzie J, van Duijn CM, Will RG: Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain*, 127: 2348–2359, 2004.
6. Pocchiari M, Ladogana A, Graziano S, Puopolo M: Creutzfeldt–Jakob disease: hopes for therapy. *Europ J Neurol*, 15: 435–436, 2008.
7. Puopolo M, Pocchiari M: Need to improve clinical trials in rare neurodegenerative disorders. *Ann Ist Super Sanità*, 47: 55–59, 2011.
8. Sim VL, Caughey B: Recent advances in prion chemotherapeutics. *Infectious Disorders – Drug Therapy*, 9: 81–91, 2009.
9. Stewart LA, Rydzewska LHM, Keogh GF, Knight RSG: Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease. *Neurology*, 70: 1272–1281, 2008.
10. Trevitt CR, Collinge J: A systematic review of prion therapeutics in experimental models. *Brain*, 129: 2241–2265, 2006.

TRIALS CLINICI: FUTURO

Fabrizio Stocchi

IRCCS San Raffaele, Roma

FASI DEGLI STUDI CLINICI

- Fase 1: studi nel volontario sano per verificare che il farmaco sia ben tollerato nella specie umana
- Fase 2: piccoli studi nei pazienti per verificare che sia ben tollerato anche nei pazienti e per scegliere la dose corretta (dose minima e massima da usare in terapia)
- Fase 3: ampi studi (1000-2000 pazienti in tutto). Le autorità che approvano l'immissione in commercio dei farmaci nuovi pretendono almeno due studi per ogni fase della malattia di Parkinson e che la durata del trattamento sia di almeno 6 mesi
- Fase 4: dopo la commercializzazione, esplorazione di uso in condizioni particolari o indicazioni nuove

TIPO DI STUDIO

- Lo **studio pilota** o "prove of concept" viene condotto su un campione ridotto di pazienti (20-60 paz) ed è mirato all'esplorazione di un'idea di efficacia o per provare la validità di un concetto.
- Lo studio di **futilità o "futility study"**, che esplora se un farmaco ha un qualche effetto e per esplorarne le potenzialità
- Lo studio in **doppio cieco controllato**, in cui il gruppo di pazienti trattati con il farmaco da testare viene confrontato con un altro gruppo trattato con un placebo oppure con un altro farmaco attivo in condizioni tali che né il paziente, né il ricercatore sanno chi sta prendendo che cosa.

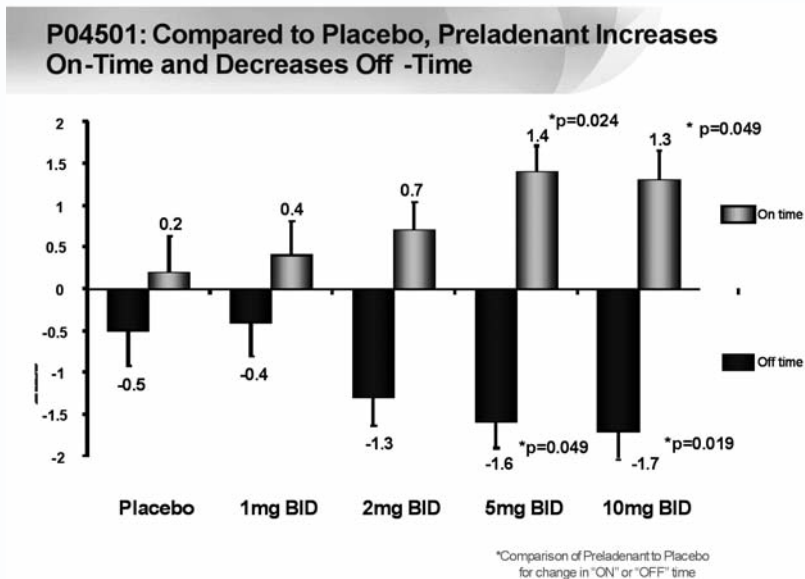
Questo è il tipo di studio che dà informazioni attendibili riguardo alla efficacia del farmaco da testare. Esempio di questo tipo di studio: studio con 3 gruppi, di cui uno trattato con il placebo, uno con un farmaco attivo già in commercio, uno con il farmaco da testare.

FARMACI IN STUDIO

Safinamide: inibitore delle MAO-B che è anche un modulatore dei canali del calcio ed ha un'azione antiglutamatergica. Negli studi di fase 2 e 3 conclusi il farmaco ha dimostrato di essere in grado di migliorare i sintomi della malattia in pazienti già in trattamento con dopamino agonisti. Inoltre il farmaco ha indotto una riduzione del tempo di OFF nei pazienti con fluttuazioni motorie. Inoltre dagli studi sono emersi segnali di un possibile effetto positivo sul controllo delle discinesie. Attualmente la safinamide è alla fine della fase III.

Preladenant: un antagonista selettivo dei recettori per l'adenosina A2A, che funziona

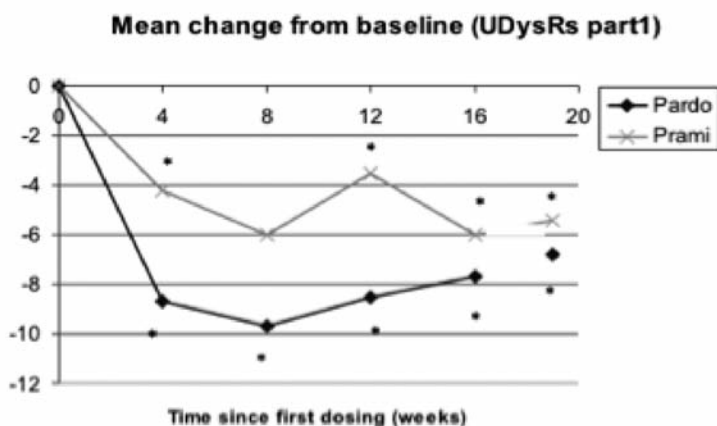
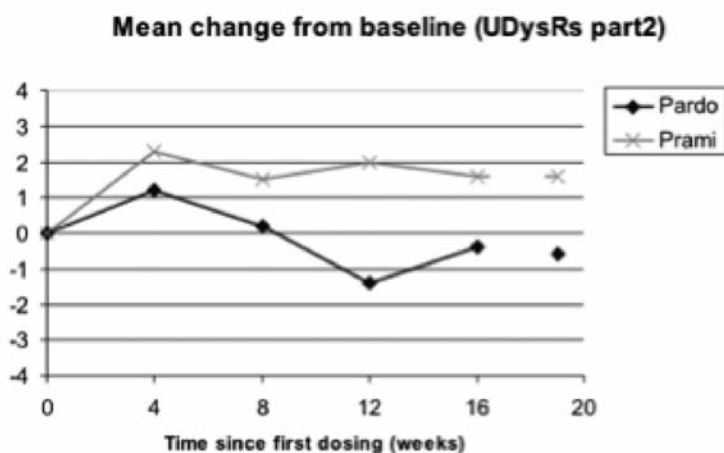
bilanciando i circuiti dei gangli della base. Nello studio di fase 2 il farmaco ha indotto una riduzione del tempo di OFF nei pazienti fluttuanti in terapia con levodopa e altri farmaci dopaminergici. (Fig.)



IPX066: una nuova formulazione di levodopa con una durata d'azione lunga per cui può essere somministrato solo 2-4 volte al giorno. L'emivita di questo prodotto è di circa 6 ore verso le 2 ore dei preparati attualmente in commercio. In uno studio di fase 3 il farmaco ha indotto un aumento del tempo di ON di circa 2 ore in pazienti con fluttuazioni motorie in trattamento con levodopa carbidopa standard. È in corso uno studio di confronto con LCE (l'associazione fissa di levodopa + carbidopa + entacapone), in cui LCE viene somministrato sei volte al giorno e IPX066 tre volte al giorno.

AFQ056: un antagonista del glutammato che migliora le discinesie senza interferire con la funzione motoria, per cui è da aggiungere alla terapia anti-Parkinson in atto. Nello studio di fase 2 un miglioramento significativo è stato osservato nella variante primaria (mAIMS) per i 100 mg bid AFQ056 ($p=0.007$ vs. placebo). Nello studio c'è stata una chiara correlazione dose-risposta. Il miglioramento delle discinesie è stato anche rilevato dalla scala UPDRS items 32+33. Uno studio di fase III dovrebbe iniziare a metà del 2013.

Pardoprinox: è un agonista parziale dei recettori della dopamina. Migliora le discinesie e riduce il tempo in OFF. Purtroppo non è tollerato bene da quasi la metà dei pazienti (40%), che soffrono di nausea e blocchi che determinano la sospensione del trattamento. In un recente studio pilota in pazienti con gravi discinesie, il farmaco ha determinato un chiaro miglioramento delle discinesie in tutti i pazienti che hanno tollerato la terapia. In questo studio il pramipexolo è stato usato come controllo per garantire la cecità dello studio (Fig.).

UDysRS part 1 Patient dyskinesia questionnaireUDysRS part 2 patient OFF-Dystonia questionnaire

Terapia genica: sono stati conclusi due studi di fase 2 con la terapia genica in pazienti in stato avanzato di malattia di Parkinson. In un primo studio il vettore virale ha consentito la produzione cellulare di nurrina. In questo studio la tollerabilità è stata buona ma i risultati sui sintomi della malattia insoddisfacenti. In un altro studio è stato iniettato il vettore virale nel nucleo subtalamico per esprimere acido glutammico decarbossilasi. In questo caso si è avuta una buona tollerabilità associata ad un miglioramento clinico.

COME GLI STUDI FARMACOLOGICI INFLUENZANO LA PRATICA CLINICA

Angelo Antonini

*Unità Operativa Malattia di Parkinson e Disturbi del Movimento,
IRCCS San Camillo Venezia*

INTRODUZIONE

Fluttuazioni motorie e discinesie avvengono nella maggior parte dei pazienti con malattia di Parkinson (PD). I meccanismi sono molteplici e riguardano primariamente la progressiva riduzione nella produzione, stoccaggio e rilascio di dopamina, che si verificano come conseguenza del processo degenerativo nigrostriatale. Le discinesie comprendono movimenti distonici e coreici che si verificano all'inizio, alla fine, e al picco o addirittura per tutto il periodo di efficacia della levodopa. I meccanismi alla base dello sviluppo di discinesie sono diversi da quelli che li perpetuano una volta che le stesse si sono già sviluppate, e riguardano prevalentemente l'interazione tra il processo degenerativo primario e l'esposizione alla terapia orale pulsatile a base di levodopa¹.

Le complicazioni motorie e discinesia particolare rappresentano anche un carico significativo per i pazienti ed i loro caregiver e sono un fattore di costo importante nella gestione globale della malattia. Trattamenti mirati a ridurre l'incidenza delle complicazioni motorie consentono di diminuire la disabilità del paziente si traducono in benefici economici con riduzione dei costi per le cure mediche, le visite specialistiche e le necessità di ospedalizzazione. L'aumento della mobilità dei pazienti e l'indipendenza può anche diminuire la quantità di assistenza richiesta, riducendo in tal modo l'onere finanziario di caregiving sui membri della famiglia². Sebbene la maggior parte dei pazienti PD richiede l'aggiunta di levodopa con il progredire della malattia la maggior parte delle attuali linee guida suggerisce che per molti pazienti, il trattamento sintomatico inizia con un agonista della dopamina nel tentativo di ritardare la comparsa delle complicanze del motore³.

Il motivo esatto per cui la monoterapia iniziale con un agonista della dopamina è associata ad un ridotto rischio di complicanze motorie - in particolare le discinesie - rispetto alla levodopa non è completamente conosciuto. L'ipotesi più probabile è che i farmaci con emivita più lunga possano fornire un'azione dopaminergica più continua e che tale "stimolazione dopaminergica continua" sia la chiave per ridurre il rischio di complicanze a motore rispetto ad agenti ad azione di più breve disponibilità plasmatica come la levodopa. Quest'ultima induce una stimolazione discontinua o intermittente che è associata ad alterata espressione genica nei neuroni delle vie dopaminergiche e conseguenti modificazioni nelle modalità di funzione dei neuroni dei gangli basali. Questo concetto è supportato da numerosi studi preclinici nei primati trattati con MPTP, che hanno dimostrato che il trattamento con un agonista della dopamina a lunga emivita è associato a riduzione nella comparsa delle discinesie rispetto alla levodopa⁴.

Per contro tutti i tentativi farmacologici mirati a prolungare l'emivita della levodopa si sono mostrati infruttuosi. Studi nei quali si è utilizzata levodopa a lento rilascio o combinazioni di levodopa con l'inibitore delle COMT entacapone non hanno mostrato alcuna riduzione nell'incidenza di complicanze motorie. Piuttosto, il recente studio STRIDE-PD, che ha messo a confronto la terapia iniziale con levodopa standard versus il trattamento combinato con entacapone, ha dimostrato

più brevi latenze per lo sviluppo di discinesie. In generale il rischio di discinesie aumenta quando i pazienti sono trattati con la tripla combinazione.

D'altra parte, gli studi randomizzati in monoterapia a base di levodopa controllati vs pramipexolo e ropinirolo, mostrano che i tassi di complicazioni motorie rimangono bassi anche dopo quattro e cinque anni nel braccio che ha iniziato con dopamino agonista, anche dopo che la maggior parte dei pazienti ha ricevuto terapia aggiuntiva con levodopa per mantenere un efficace controllo sintomatico⁵⁻⁶. Recentemente, i dati di follow-up di sei anni per 222 di 301 pazienti iniziali nello studio CALM PD ha continuato a mostrare una ridotta frequenza di discinesie globale per i pazienti inizialmente randomizzati a pramipexolo⁷. Una tendenza analoga è stata osservata dopo 10 anni di follow-up nella coorte originariamente randomizzata a ropinirolo o levodopa dello studio REAL-PET⁸.

Per contro, se questi benefici possono essere mantenuti per tutta la durata di malattia, quindi anche oltre i dieci anni, è ancora dibattuto. Lo studio su bromocriptina nel Regno Unito suggerisce che, dopo 14 anni di osservazione, l'incidenza inizialmente inferiore di complicazioni motorie nel braccio agonista non era più presente, mentre in tutti i pazienti era presente un controllo motorio equivalente indipendentemente dalla strategia terapeutica iniziale⁹. Sebbene le conclusioni da trarre da questi ultimi dati sono limitati dal piccolo numero di pazienti valutati dopo 14 anni, gli stessi sono coerenti con la inevitabilità di introdurre levodopa in tutti i pazienti PD, evento che probabilmente riduce progressivamente le differenze nel rischio di discinesie. Inoltre, bisogna ricordare come altri fattori possono contribuire allo sviluppo di gravi discinesie disabilitanti quali ad esempio l'esordio giovanile o la presenza di specifici polimorfismi.

Se i dopamino agonisti possono aiutare a ritardare l'insorgenza di complicanze motorie, nella malattia avanzata gli stessi mostrano un beneficio sulle fluttuazioni motorie ma non sulle discinesie in pazienti che le hanno già manifestate.

Infatti tutti gli studi sono concordi nell'evidenziare che il trattamento con agonisti della dopamina nella malattia avanzata estende i tempi di on e riduce la disabilità dell'off quando viene utilizzato come terapia aggiuntiva nei pazienti trattati con levodopa e fluttuazioni motorie. Per contro gli agonisti in questi pazienti non riducono il tempo di on con discinesie. Questo effetto può essere ottenuto solo riducendo la dose orale giornaliera di levodopa.

Al momento, solo l'infusione continua sottocutanea di apomorfina e soprattutto duodenale di levodopa, ha mostrato un'efficacia nel controllare le discinesie in pazienti PD avanzati¹⁰. L'apomorfina esercita il suo effetto antiparkinson stimolando direttamente i recettori striatali della dopamina D1 e D2. Complessivamente, gli studi segnalano un decremento nel tempo "off" (tra il 50% e 80%), mentre il miglioramento discinesia è in qualche modo controverso¹¹. In effetti, la monoterapia con apomorfina può essere raggiunta solo con alte dosi (in genere > 100 mg/die)¹², che sono scarsamente tollerate da molti pazienti. Pertanto, la maggior parte dei pazienti richiedono una combinazione orale con L-dopa, che di fatto non abolisce pulsilità ed impedisce la riduzione delle discinesie.

CONCLUSIONI

Il concetto di stimolazione dopaminergica continua è stato recentemente sostituito con quello di rilascio continuativo di farmaci dopaminergici (in inglese continuous drug delivery o CDD). L'intenzione è quella di sottolineare le modalità di rilascio

piuttosto che la necessità di garantire uno stimolo continuo che potrebbe non essere sempre fisiologico.

In particolare questo concetto ben si adatta ai nuovi dopamino agonisti a rilascio prolungato che consentono una somministrazione in un unico momento della giornata con livelli plasmatici relativamente costanti.

Il ropinirolo a rilascio prolungato è stato il primo ad essere introdotto in commercio ma ora è disponibile anche il pramipexolo oltre ad alla rotigotina in cerotto.

Oltre i vantaggi legati alla farmacocinetica l'utilizzo di farmaci a rilascio prolungato orale e transdermico consente di semplificare notevolmente gli schemi terapeutici con benefici soprattutto in termini di aderenza alla terapia.

Da un recente studio che ha valutato proprio questo aspetto in pazienti con PD è emerso che il paziente assume con regolarità di orario e frequenza solo i farmaci somministrati una volta al giorno¹³.

Concludendo si può affermare che strategie terapeutiche che prevedono l'utilizzo di dopamino agonisti se possibile in mono-somministrazione quotidiana o transdermica garantiscono un controllo motorio associato sia ad una notevole semplicità d'uso che a livelli plasmatici relativamente costanti¹⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Fabbri G, Brotchie JM, Grandas F, Nomoto M, Goetz CG. Levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 2007;22:1379-89
2. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord* 2005;20:224-30
3. Antonini A, Barone P. Dopamine agonist-based strategies in the treatment of Parkinson's disease. *Neurol Science* 2008;29 Suppl 5:S371-4
4. Jenner P. Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology* 2004;62(1 Suppl 1):S47-55
5. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, Yamamoto M, Poewe W. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009;8:929-37
6. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342(20):1484-91
7. Parkinson Study Group. Long-term Effect of Initiating Pramipexole vs Levodopa in Early Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2009; 66(5) 563-70.
8. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord*. 2007; 22(16):2409-17
9. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology*. 2008 71(7): 474-80
10. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007; 6(6):513-20
11. Antonini A, Tolosa E. Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev Neurother* 2009;9:859-67
12. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord*. 2005; 20(2):151-7
13. Grosse D, Antonini A, Canesi M, et al Adherence to antiparkinson medication in a Multicenter European Study. *Mov Disord* 2009; 24: 826-832
14. Antonini A. New strategies in motor parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13 Suppl 3:S446-9

IS THERE A NEED TO REDEFINE PARKINSON'S DISEASE?

Amos D. Korczyn

Sieratzki Chair of Neurology, Tel-Aviv University Medical School, Ramat Aviv, Israel

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease, affecting millions of people worldwide, affecting their life to a significant degree. Since its first description by James Parkinson in 1817 and until the present day, its diagnosis is primarily clinical. As such, the criteria for diagnosis have changed over the years. In the 19th century it has attracted the attention of Jean-Martin Charcot. This eminent and influential clinician was the first to redefine the disease. He named it after James Parkinson, a tradition we still honor today, but this was perhaps tongue-in-cheek gesture. The original term used by James Parkinson, Paralysis Agitans or the Shaking Palsy required tremor to be part of the clinical phenotype. However, Charcot included cases without tremor as well.

During the twentieth century, the epidemic of encephalitis lethargica was another milestone. Although most patients were affected by an acute disease, it was hypothesized that most of PD cases are actually survivors of mild or preclinical encephalitis lethargica, and that as the cohort will die off the frequency of the disease will gradually diminish until it will once more become the rare disorder it used to be prior to the encephalitis epidemic.

The underlying distinction between PD and parkinsonism due to other causes has been a prominent feature of movement disorders research over the past decades. It has been established that different etiologies and disease states can present with overlapping clinical features, and it was up to the astute physician, usually a movement disorders specialist, to accurately diagnose PD.

DISTURBI DEL MOVIMENTO NELLE MALATTIE PSICHIATRICHE

Giuseppe Meco

Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, "Sapienza" Università di Roma

INTRODUZIONE

I disturbi del movimento che possono presentarsi nel corso di disturbi psichiatrici si classificano in:

1. *Disturbi del movimento psicogeni;*
2. *Disturbi del movimento nelle psicosi, quale parte integrante della malattia;*
3. *Disturbi del Movimento iatrogeni secondari all'uso di psicofarmaci.*

DISTURBI DEL MOVIMENTO PSICOGENI^{1,2}

I disturbi del movimento psicogeni possono mimare altri movimenti involontari dovuti a cause organiche. In questi movimenti vengono inclusi tutti quelli nei quali le cause psicologiche e psichiatriche siano preminenti e non legate direttamente a malattie organiche. Dal punto di vista epidemiologico, è stato stimato che tra il 2 e il 25% dei pazienti che si rivolgono a strutture esperte in Disordini del Movimento presentano disordini del movimento psicogeni (essi includono tremore, distonia, disturbi della deambulazione, paralisi). Non esistono singoli aspetti clinici o test di laboratorio specifici che permettano una diagnosi definitiva dei disturbi del movimento psicogeni. In assenza di strumenti diagnostici efficaci un numero crescente di articoli ha cercato di superare tale difficoltà proponendo l'applicazione di nuove scale e test e l'uso di algoritmi diagnostici basati su registrazioni quantitative computerizzate del tremore. Le conclusioni di questi studi indicano che l'uso di questi strumenti può essere un utile ausilio per la diagnosi dei disturbi del movimento psicogeni.

I criteri diagnostici in uso pongono particolare enfasi sulla presenza di alcune caratteristiche cliniche quali l'inconsistenza del disturbo, la distraibilità e la compresenza di falsi segni neurologici. L'applicazione di questi criteri permette di raggiungere livelli di specificità e sensibilità significativi, soprattutto nell'ambito dei disturbi del movimento.

Principali segni indicativi di un disturbo del movimento psicogeno:

1. *esordio acuto*
2. *rapida progressione o stabile*
3. *remissioni spontanee e esacerbazioni parossistiche*
4. *variabilità in ampiezza, frequenza e distribuzione*
5. *disabilità selettiva per alcuni compiti*
6. *manca di risposta alla terapia standard*
7. *miglioramento con il placebo e psicoterapia*
8. *dipendenza dall'attenzione*
9. *presenza di psicopatologia*

Inoltre, alcuni criteri neurofisiologici sono stati sviluppati per valutare la coerenza delle oscillazioni del tremore, distinguendo così il tremore psicogeno da quello organico. L'applicazione di questi criteri clinici, supportata dall'utilizzo di metodiche neurofisiologiche si è dimostrata efficace per un corretto inquadramento diagnostico. Tuttavia, tale metodo deve essere seguito da un approccio che metta in evidenza disturbi psichiatrici ed emozionali non specifici. Il DSM-IV prevede criteri diagnostici abbastanza stringenti. Tra i disturbi del movimento psicogeni la distonia è presente tra il 18 e il 62,6% dei pazienti, in particolare la distonia fissa isolata. In uno studio condotto da Schrag e coll. su 103 pazienti con distonia fissa risulta che il 37% dei pazienti rientravano nei criteri di Fahn e Williams, il 29% in quelli per il disordine somatoforme (DSM-IV) e il 12% in quelli per i disordini di conversione (DSM-IV). Ciononostante, un 10% dei pazienti studiati prospettivamente e un 45% retrospettivamente non avevano alcuna caratteristica suggestiva di disordine psicogenico, per cui restavano non chiariti e dovuti a disordini psichiatrici misconosciuti o a disordini genetici e autoimmuni.

Sono stati utilizzati vari approcci terapeutici (ipnosi, psicoterapia, farmacoterapia, terapia comportamentale, fisioterapia). Alcuni autori hanno suggerito l'uso di antidepressivi riportando un significativo miglioramento dell'aspetto motorio, del quadro psichiatrico e dell'outcome complessivo soprattutto nei pazienti con sintomi primari di conversione o precedenti disordini depressivi od ansiosi.

Gradi di certezza per l'origine psicogena dei disturbi del movimento

1. *Documentati. Psicoterapia, suggestione o placebo migliorano notevolmente i sintomi in modo costante o il paziente è asintomatico se non osservato*
2. *Clinicamente stabilito. I movimenti sono incongrui e incoerenti o in presenza di altri segni psicogeni, di somatizzazioni e di psicopatologia*
3. *Probabile. Solo movimenti incoerenti o incongrui*
4. *Possibile. In presenza di un disturbo emotivo*

DISTURBI DEL MOVIMENTO NELLE PSICOSI

Disturbi del movimento spontanei (DMS) nelle psicosi³

I gangli della base, come parte integrante di un più complesso ed ampio sistema, possono giocare un ruolo importante nella patogenesi dei sintomi psicotici. Recenti evidenze indicano come lo sbilanciamento funzionale dei circuiti dei gangli della base possa rappresentare un'importante componente e un possibile link tra disordini del movimento e le psicosi. I gangli della base e le connessioni talamiche sembrano avere un ruolo chiave nelle interazioni cortico-sottocorticali, quindi, le modificazioni delle reti cortico-striato-talamo-corticali si associano a disfunzioni nella percezione, nell'attenzione, nella regolazione affettiva, e nell'elaborazione delle afferenze motorie. Di conseguenza, le disfunzioni neuromotorie e i sintomi psicotici possono essere considerati manifestazioni relative ad un medesimo processo fisiopatologico piuttosto che aspetti distinti.

Una questione fondamentale è se questi disturbi del movimento sono già presenti al momento della presentazione della malattia o se si sviluppano nel corso del tempo e sono in relazione alla progressione della malattia e/o all'invecchiamento.

Alcuni studi indicano che discinesie e parkinsonismo sono presenti anche nei pazienti non trattati e che possono presentare i primi sintomi della schizofrenia o di una iniziale psicosi. Questi risultati supportano l'ipotesi che i Disordini del Movimento Spontanei possano rappresentare una componente neuromotoria della Schizofrenia. Purtroppo, le basi strutturali e funzionali neurobiologiche dei Disordini del Movimento Spontanei nella Schizofrenia rimangono poco conosciute. È stato suggerito che la presenza Disordini del Movimento Spontanei possa riflettere specifiche alterazioni dell'attività dopaminergica di alcune regioni sottocorticali o una ipoattività dopaminergica striatale indipendentemente dalla trasmissione dopaminergica mesolimbica. La coesistenza di disturbi motori e funzionali e di deficit neurocognitivi nella Schizofrenia suggerisce che i meccanismi neurobiologici coinvolti in questi deficit sono molto complessi e non possono essere ricondotti a semplici fenomeni di ipo o iperfunzione dopaminergica. A questo proposito, le manifestazioni neuromotorie della Schizofrenia possono essere adducibili alla disfunzione di più circuiti fronto-sottocorticali responsabili sia degli aspetti motori che di quelli emozionali, comportamentali, cognitivi ed affettivi. A livello sottocorticale, i gangli della base sono stati chiamati in causa nella patogenesi della schizofrenia, soprattutto per quanto riguarda le disfunzioni motorie osservate in questo disturbo.

In realtà, i gangli della base costituiscono un sistema fondamentale del proencefalo integrativo che raccolgono i segnali provenienti da tutta la corteccia cerebrale (sensoriali, motori, di associazione e delle aree limbiche) e ridistribuiscono questi segnali ai lobi frontali e al tronco cerebrale, attraverso il talamo. Essi comprendono cinque nuclei sottocorticali: il caudato e putamen (che insieme formano il corpo striato), il globo pallido, il nucleo subtalamico e la substantia nigra. Ci sono due reti parallele e nei percorsi di integrazione tra gangli della base e delle strutture corticali modulate attraverso trans-circuiti talamici. Al caudato è stato attribuito un ruolo nella funzione cognitiva, lo striato ventrale avrebbe un ruolo nel sistema della gratificazione, e il putamen avrebbe un ruolo di controllo motorio.

| Studi inclusi nella review di Pappa e Dazzan (2009) | Parkinsonismo N(%) | Discinesia N(%) | Acatisia N(%) |
|--|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <i>Kopala et al (2006)</i> | 1 (8) | 1 (8) | 1 (8) |
| <i>Chong et al (2005)</i> | 4 (2.3) | - | - |
| <i>Cortese et al (2005)</i> | 7 (18) | 5 (13) | - |
| <i>Horner et al (2005)</i> | 45 (26.9) | 7 (4.2) | 10 (6) |
| <i>Peralta et alò (2000)</i> | 9 (19) | - | - |
| <i>Jager (2000)</i> | 1 (5.6) | 2 (11) | 1 (5.6) |
| <i>Puri et al (1999)</i> | 1 (4) | 3 (11) | 0 (0) |
| <i>Gervin et al (1998)</i> | - | 5 (10) | - |
| <i>Kopala et al (1997)</i> | 3 (14) | 0 (0) | 0 (0) |
| <i>Fenn et al (1997)</i> | 4 (18) | 3 (14) | - |
| <i>Chatterjee et al (1995)</i> | 15 (17) | 1/89 (1) | 5 (5.5) |
| <i>Caligiuri et al (1993)</i> | 5 (20.8) | - | - |
| <i>Chorfi et al (1985)</i> | - | 0 (0) | - |
| Prevalenza,mediana (25th:75th percentile) | 17 (5.6;19) | 9 (0.75;11.5) | A |

A = Non calcolata per esiguo numero di pazienti

Questo concetto è ulteriormente supportato dai risultati di recenti lavori di neuroimaging. Studi su pazienti drug-free e soggetti ad alto rischio hanno dimostrato una ridotta dimensione delle strutture dei gangli della base rispetto ai controlli sani. Inoltre, la maggior presenza di segni clinici neurologici, compresi i segni motori, è stata associata ad una riduzione dei volumi dei gangli della base nel primo episodio di psicosi. Studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) basati sull'analisi del finger-tapping hanno mostrato una significativa iperattivazione di alcune aree motorie corticali e sottocorticali, come la corteccia pre-motoria e putamen, sia nei pazienti con schizofrenia che nei pazienti con parkinsonismo. In un altro studio di fMRI, i pazienti con Schizofrenia hanno mostrato alterazioni nel pattern di attivazione dei gangli della base e del talamo durante un compito motorio sequenziale rispetto ai controlli sani.

Infine, i Disturbi del Movimento Spontanei pre-esistenti potrebbero aumentare il rischio di Disturbi del Movimento Iatrogeni.

Catatonìa⁴

La Catatonìa è una sindrome di breve o lunga durata causata da varie condizioni mediche, neurologiche e psichiatriche, che si manifesta con sintomi affettivi, comportamentali cognitivi e motori.

La Catatonìa può complicare diverse condizioni psichiatriche, come la Depressione Maggiore, la Mania, gli stati affettivi misti e la Schizofrenia. La Catatonìa è stata descritta più di un secolo fa da Kahlbaum come una sindrome motoria, tuttavia resta un fenomeno ancora poco conosciuto.

Per la diagnosi di Catatonìa devono essere soddisfatti almeno 2 criteri tra i seguenti (DSM-IV-TR):

1. *immobilità motoria come evidenziata dalla catalessia (inclusa la flessibilità cerea) o dallo stupor;*
2. *eccessiva attività motoria (che non è apparentemente indotta o influenzata da stimoli esterni);*
3. *negativismo estremo (una apparentemente immotivata resistenza agli stimoli verbali o mantenimento di una postura rigida con una resistenza a qualunque tentativo di mobilitazione) o mutismo;*
4. *movimenti volontari peculiari come evidenziato da posture (inappropriate o bizzarre), movimenti stereotipati, manierismi o grimacce;*
5. *ecolalia (ripetizione senza senso di parole o frasi appena dette da altri) o ecoprassia (imitazione ripetitiva di movimenti di un'altra persona).*

Sulla base delle nuove teorie di neuroscienze cognitive sono state proposte nuove ipotesi sugli aspetti neurobiologici che sottendono la Catatonìa. Le alterazioni della postura potrebbero essere interpretate come uno stato di disregolazione dei circuiti motori (area pre-supplementare motoria, solco intraparietale, area motoria supplementare, corteccia parietale posteriore, cingolato anteriore, putamen) e dei circuiti dei neuroni specchio (lobulo parietale inferiore, pars opercolare del giro frontale inferiore e dell'insula).

Prima che fossero introdotte terapie efficaci la mortalità si aggirava intorno al 50 % come risultato di complicazioni mediche internistiche. La risposta alle terapie di prima scelta (benzodiazepine, ECT) è del 70-85% con rari casi di refrattarietà al trattamento.

DISTURBI DEL MOVIMENTO IATROGENI ⁵

Parkinsonismo tende ad avere un esordio insidioso e spesso inizia dopo diverse settimane di trattamento antipsicotico.

Distonia acuta può durare da minuti ad ore e può essere molto doloroso per il paziente. La sede più comune è il collo anche se può essere interessata qualsiasi parte del corpo (il tronco, la lingua, o gli arti); si può manifestare con iperpronazione degli arti superiori, flessione della mano, flessione plantare del piede, spasmo degli adduttori della coscia, protrusione della lingua, crisi oculogire. La distonia acuta può portare a posture bizzarre che medici inesperti possono mal diagnosticare come comportamento istrionico. La distonia acuta compare solitamente dopo una settimana dall'inizio della terapia o in seguito all'aumento della dose di un antipsicotico ed è più frequente nei pazienti più giovani soprattutto a dosaggi più elevati.

Acatisia può essere suddivisa in diversi sottotipi a seconda della relazione tra l'insorgenza e il trattamento antipsicotico. La acatisia acuta compare subito dopo l'inizio o l'aumento della dose di un antipsicotico. L'acatisia tardiva si presenta nel corso di un trattamento antipsicotico a lungo termine e non è legata a un cambiamento di antipsicotico o di dose. L'acatisia da sospensione si riferisce a quella che inizia subito dopo la riduzione di dose di un antipsicotico o la sua interruzione. Indipendentemente dall'insorgenza (acuta, tardiva, da sospensione) l'acatisia può divenire persistente per cui viene chiamata "acatisia cronica". Non ci sono grandi differenze nei fenomeni motori tra l'acuta e la cronica, anche se la sensazione soggettiva di irrequietezza può essere meno intensa in quest'ultima.

Discinesia tardiva inizia in genere dopo mesi o anni di trattamento con antipsicotici. I movimenti involontari che di solito iniziano a livello oro-facciale coinvolgono i muscoli della lingua, labbra, bocca o faccia. Con il trattamento antipsicotico continuativo il disturbo può aumentare di gravità. Qualsiasi parte del corpo può essere colpita e ci può essere una vasta gamma di movimenti tra spasmi mioclonici, tic, corea e distonia. I movimenti sono più pronunciati quando il paziente è vigile o eccitato e scompaiono durante il sonno. I pazienti a volte possono sopprimere i movimenti con un intenso sforzo volontario. La condizione può essere irreversibile. I pazienti più anziani sono maggiormente a rischio. In uno studio l'incidenza di discinesia tardiva dopo 43 settimane di trattamento era sei volte superiore nei pazienti con più di 55 anni rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti con disturbi affettivi appaiono più ad alto rischio di sviluppare discinesia tardiva rispetto a quelli affetti da schizofrenia. Le donne sono più vulnerabili. Tuttavia, un studio recente ha messo in evidenza il contrario, cioè gli uomini avrebbero un più alto rischio,

ma questo risultato potrebbe riflettere l'età relativamente più giovane del campione che è stato valutato.

La differenza principale tra distonia tardiva e la distonia acuta è che la distonia tardiva è caratterizzata da una persistente contrazione muscolare mentre nella distonia acuta la contrazione muscolare è transitoria. La distonia tardiva inizia di solito dopo anni di trattamento antipsicotico, la distonia acuta di solito si verifica nella prima settimana dopo l'inizio della terapia antipsicotica, ma questa differenza non è assoluta. La distonia tardiva può verificarsi anche dopo solo pochi giorni di trattamento antipsicotico. Come la distonia acuta, quella tardiva può interessare qualsiasi parte del corpo anche se le regioni del cranio e del collo sono più comunemente coinvolte. Gli antipsicotici convenzionali determinano più facilmente comparsa di distonia tardiva ma sono stati riportati casi anche con antipsicotici atipici, quali olanzapina, risperidone e aripiprazolo. La distonia tardiva differisce dalla discinesia tardiva non solo nella sua fenomenologia, ma anche perché i pazienti tendono ad essere giovani all'esordio e gli anticolinergici possono essere di beneficio mentre possono peggiorare la discinesia tardiva. La distonia tardiva può regredire spontaneamente ma la maggior parte dei casi persiste per anni ed è altamente invalidante e dolorosa.

Una questione importante è la misura del rischio degli effetti extrapiramidali dei farmaci antipsicotici. Gli studi di meta-analisi ha dimostrato che antipsicotici atipici hanno meno probabilità di causare effetti extrapiramidali rispetto ai neurolettici convenzionali.

Una meta-analisi ha mostrato che i farmaci antipsicotici atipici hanno un rischio circa cinque volte più basso di discinesia tardiva rispetto all'aloiperidolo durante il primo anno di trattamento.

Sindrome maligna da neurolettici

La maggior parte dei casi è secondaria all'uso di antipsicotici, ma la sindrome è stata riportata anche con altri farmaci tra cui litio, antidepressivi di varie classi, metoclopramide e anche a seguito di sospensione improvvisa di farmaci antiparkinsoniani. Con gli antipsicotici, il rischio è più elevato con farmaci ad alta potenza, in particolare con aloiperidolo. Tuttavia la Sindrome maligna da neurolettici è stata riportata anche con antipsicotici atipici (clozapina e quetiapina) in ionoterapia. È due volte più frequente negli uomini che nelle donne e nell'80% dei casi si presenta in pazienti di età inferiore ai 40 anni. L'incidenza è circa 0,2%, ma sembra che questo dato sia in diminuzione. Questo può riflettere l'uso di dosi più basse di antipsicotici e di politerapia con antipsicotici e l'introduzione degli antipsicotici atipici. Shalev et al. (1989) nella revisione di oltre 200 case report di Sindrome maligna da neurolettici ha concluso che la mortalità è diminuita in modo significativo dal 1984. Questo potrebbe riflettere un miglioramento del riconoscimento e della gestione di tale disturbo.

Alla base dell'insorgenza di Sindrome maligna da neurolettici è stata ipotizzata una brusca riduzione dei livelli di dopamina; tale riduzione si rifletterebbe a livello dell'ipotalamo influenzando la termoregolazione e a livello dello striato conducendo a rigidità, quest'ultimo fenomeno produrrebbe a sua volta un aumento della produzione di calore periferico contribuendo quindi all'iperpiressia.

Nella sua forma classica la Sindrome maligna da neurolettici si manifesta con quattro sintomi chiave:

- 1. Rigidità muscolare: può essere generalizzata o in forme più lievi può essere localizzata alla lingua, muscoli facciali e masticatori con disartria o disfagia.*
- 2. Iperpiressia: può variare da una lieve febbre a temperature superiori a 42°C.*
- 3. Variazione del livello di coscienza: può variare da leggera confusione al coma.*
- 4. Disturbi del sistema nervoso autonomo: può manifestarsi con sudorazione, tachicardia, instabilità della pressione sanguigna e ipersalivazione.*

Sindrome serotoninergica

La tossicità della serotonina si manifesta con uno spettro di sintomi che va da lievi effetti indesiderati dose-correlati ad una condizione potenzialmente pericolosa per la vita.

Il termine “sindrome serotoninergica” è spesso usato per riferirsi alle forme gravi di questo spettro.

Ci sono tre aspetti chiave per la sindrome:

- 1. Alterato stato mentale caratterizzato da agitazione, eccitazione e confusione.*
- 2. Iperattività neuromuscolare: tremore, clono, mioclono e iperreflessia.*
- 3. Iperattività autonoma: sudorazione, iperpiressia, midriasi, tachicardia e tachipnea.*

I sintomi compaiono molto rapidamente. In una recente revisione della letteratura circa il 60% dei pazienti ha presentato la sintomatologia entro 6 ore dall’inizio del farmaco, dal sovradosaggio o dalla modifica del dosaggio. Complicazioni mediche gravi includono rhabdmiolisi, mioglobinuria insufficienza renale, crisi generalizzate e CID. A seconda della gravità i pazienti possono richiedere un monitoraggio respiratorio e cardiovascolare, controllo della febbre con raffreddamento, infusione endovenosa per prevenire l’insufficienza renale e l’utilizzo di anticonvulsivanti nel caso mioclono o convulsioni. Nei casi gravi potrebbe essere necessario il trattamento in un reparto di terapia intensiva.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Ellenstein a, Kranick SM, Hallet M (2011) An Update on Psychogenic Movement Disorders. Curr Neurol Neurosc Rep 11, 396-403*
- 2. Rowe JB (2010) Conversion disorder: understanding the pathogenic links between emotion and motor systems in the Brain. Brain 133, 1295-1297*
- 3. Pappa S, Dazzan P (2009) Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review, 39, 1065-1076*
- 4. Fink M, Taylor MA (2009) The Catatonia Syndrome Forgotten but Not Gone. Arch Gen Psychiatry 11, 1173-1177*
- 5. Haddad PM, Dursun SM (2008) Neurological complications of Psychiatric drugs: Clinical features and management. Hum Psychopharmacol Clin Exp 23,15-26*

DBS E DISTURBI PSICHIATRICI

Leonardo Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

INTRODUZIONE

I sintomi motori della malattia di Parkinson (MP) sono frequentemente associati a disturbi neuropsichiatrici¹; questi ultimi sono correlati a disfunzioni dei circuiti associativi e limbici dei nuclei della base e, in analogia, con la Deep Brain Stimulation (DBS) eseguita su nuclei facenti parte dei circuiti motori, la neuromodulazione dei circuiti non motori può interferire con la sfera neuropsichiatrica.

La DBS del nucleo subtalamico (NST), la procedura più utilizzata per il trattamento della fase avanzata della MP, provoca frequentemente la diffusione dello stimolo elettrico alle regioni associative e limbiche del NST a causa delle piccole dimensioni e delle interconnessioni tra le diverse aree funzionali di tale nucleo. Questo può provocare effetti comportamentali e neuropsichiatrici. È stato infatti dimostrato che la DBS del NST induce l'attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale e della corteccia cingolata anteriore, aree coinvolte nei processi cognitivi e motivazionali². Sono stati inoltre descritti casi di mania³, aggressività⁴ e depressione⁵ in seguito a DBS del NST.

Queste osservazioni, unite ai progressi delle tecniche di neuroimaging, alle acquisizioni di fisiopatologia dei disturbi psichiatrici e alla peculiare reversibilità delle procedure di DBS, hanno recentemente portato al trattamento di alcuni disturbi psichiatrici tramite la neuromodulazione di target localizzati prevalentemente all'interno dei circuiti non motori dei nuclei della base.

Le principali categorie di malattie psichiatriche trattate tramite procedure di DBS sono rappresentate dalla depressione maggiore, dal disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) e dalla malattia di Gilles de la Tourette.

DEPRESSIONE MAGGIORE

La depressione maggiore è uno dei disturbi più frequenti interessando fino al 16% della popolazione⁶; all'incirca il 20% dei pazienti è resistente ai trattamenti farmacologici e psicologici per cui tali pazienti sono potenzialmente candidati al trattamento chirurgico. In passato venivano eseguiti interventi di lesione a carico della corteccia cingolata anteriore o delle proiezioni efferenti della corteccia orbitofrontale ai nuclei della base e al talamo mediale⁷. Recentemente è stato osservato con tecniche di neuroimaging che nella depressione si verifica una ipoattività delle strutture limbiche dorsali e di alcune regioni della neocortex (premotoria, prefrontale, parietale), accompagnata da una iperattività delle strutture paralimbiche ventrali (corteccia cingolata sottogenicolata, regione anteriore dell'insula, ipotalamo e nucleo caudato). In base a tale modello è stato proposto che l'inibizione delle aree ventrali (inclusa l'area 25 di Brodmann) può portare a un miglioramento della sindrome depressiva.

La DBS della sostanza bianca della corteccia cingolata sottogenicolata adiacente all'area 25 di Brodmann è stata eseguita in 20 pazienti affetti da depressione

maggiore refrattaria^{8,9}; è stato osservato un miglioramento nel 60% dei casi mantenuto fino a un anno di follow-up. Altri target potenzialmente utilizzabili per il trattamento della depressione maggiore sono rappresentati dal braccio anteriore della capsula interna e dalla regione adiacente dello striato ventrale, incluso il nucleo accumbens, implicato nei meccanismi di reward¹⁰. Tuttavia, le coordinate stereotassiche relative alla capsula interna, alla regione ventrale dello striato/nucleo accumbens sono molto simili per cui potrebbe trattarsi dello stesso target¹⁰.

DISTURBO OSSESSIVO COMPULSIVO

Si tratta di uno dei disturbi psichiatrici maggiormente in grado di provocare disabilità con ripercussioni sulla vita sociale e sulla capacità funzionale dei soggetti affetti. Può interessare il 2% della popolazione generale e il 25-40% dei pazienti appare refrattario al trattamento farmacologico.

Studi di neuroimaging hanno suggerito che nei pazienti affetti da OCD si verifica una disfunzione a livello della corteccia cingolata anteriore e orbitofrontale, dello striato e del talamo^{11,12}. Inoltre, l'iperattività della corteccia orbitofrontale correla con la gravità della sintomatologia. Il primo target utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da OCD è stata la sostanza bianca del braccio anteriore della capsula interna, in accordo con gli interventi di lesione i quali avevano lo scopo di interrompere le connessioni tra la corteccia prefrontale e il talamo dorsomediale¹³. Altri target utilizzati con risultati positivi sono stati il nucleo accumbens, la regione ventrale dello striato e la stria terminale; inoltre, è stato anche eseguito uno studio in cui veniva effettuata la DBS della regione limbica-associativa del NST con risultati incoraggianti¹⁴.

MALATTIA DI GILLES DE LA TOURETTE

I pazienti affetti da sindrome di Gilles de la Tourette manifestano disturbi neuropsichiatrici nel 90% dei casi; i più frequenti sono rappresentati dal disturbo di iperattività con deficit attentivo e dall'OCD.

Il primo target utilizzato per procedure di DBS è stato il talamo¹⁵; successivamente vari altri target sono stati utilizzati quali il braccio anteriore della capsula interna, il nucleo accumbens, il Globo Pallido interno, il complesso Centromediano/parafascicolare e il talamo dorsomediale partendo dal presupposto che i tics e i disturbi comportamentali sono associati a disfunzioni di regioni associative e limbiche dei circuiti cortico-striato-talamo-corticali.

Sono stati riportati miglioramenti significativi sebbene le dimensioni limitate delle casistiche e la variabilità del fenotipo clinico della malattia rendano ancora non definitiva l'interpretazione dei risultati.

CONCLUSIONI

Recenti acquisizioni di fisiopatologia suggeriscono che alcune malattie psichiatriche, in analogia con i disturbi del movimento, sono associate a disfunzioni dei circuiti non motori cortico-striato-talamo-corticali. Pertanto la neuromodulazione di tali

circuiti può normalizzare l'attività corticale responsabile di disturbi del comportamento e dell'affettività. Tuttavia, le casistiche presenti in letteratura sono limitate e la fisiopatologia delle malattie psichiatriche è meno conosciuta rispetto ai disordini del movimento. Inoltre, nelle malattie psichiatriche la neuromodulazione può potenzialmente provocare modificazioni della personalità con rilevanti ripercussioni di tipo etico. In conclusione, l'applicazione delle procedure di DBS nelle malattie psichiatriche appare promettente sebbene l'efficacia e le applicazioni necessitino ancora di essere ben definite.

BIBLIOGRAFIA

1. Agid Y. et al., Parkinson's disease is a neuropsychiatric disorder, *Adv. Neurol.* 91 (2003), pp. 365–370.
2. Limousin P. et al., Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease, *Ann. Neurol.* 42 (1997), pp. 283–291.
3. Mallet L. et al., Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behaviour, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104 (2007), pp. 10661–10666.
4. Bejjani B.P. et al., Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano, *Neurology* 59 (2002), pp. 1425–1427.
5. Aron A.R. and Poldrack, R.A., Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus, *J. Neurosci* 26 (2006), pp. 2424–2433.
6. Kessler R.C. et al., Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication, *Arch. Gen. Psychiatry* 62 (2005), pp. 593–602.
7. Bjarkam C.R. and Sorensen, J.C., Psychosurgery – a historical perspective, *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery* (2nd edn) (2009), pp. 2867–2886.
8. Lozano A.M. et al., Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression, *Biol. Psychiatry* 64 (2008), pp. 461–467.
9. Mayberg, H.S. et al., Deep brain stimulation for treatment-resistant depression, *Neuron* 45 (2005), pp. 651–660.
10. Bewernick B.H. et al., Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression, *Biol. Psychiatry* 67 (2010), pp. 110–116.
11. Rauch S.L. et al., Probing striato-thalamic function in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome using neuroimaging methods, *Adv. Neurol* 85 (2001), pp. 207–224.
12. Rauch S.L. et al., A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder, *J. Neurosurg* 104 (2006), pp. 558–565.
13. Nuttin B. et al., Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder, *Lancet* 354 (1999), p. 1526.
14. Mallet L. et al., Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder, *N. Engl. J. Med.* 359 (2008), pp. 2121–2134.
15. Vandewalle V. et al., Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of the thalamus, *Lancet* 353 (1999), p. 724.

ASPETTI PSICHIATRICI NEL DECORSO CLINICO

Marco Onofri

Dipartimento Neuroscienze e Imaging, Clinica Neurologica Università "G.D'Annunzio" Chieti-Pescara; Cesi Fondazione Università "G.D'Annunzio" Chieti-Pescara

Che la malattia di Parkinson (MP) sia una malattia neuropsichiatrica e non solo un disordine del movimento è un dato ormai acquisito (Agid et al., 2003). La letteratura iniziale ha focalizzato l'attenzione sulla presenza di depressione, di allucinazioni ed in seguito di disordini del controllo degli Impulsi, confinanti con la Dopa Dysregulation Syndrome (Edonismo omeostatico dopa-dipendente). Più recentemente altre entità cliniche hanno assunto rilevanza della MP tra questi l'apatia, i disordini d'ansia e disordini somatiformi. Uno studio relativamente recente condotto in oltre 12.000 pazienti affetti da MP ha dimostrato che il rischio di sviluppare la MP è ugualmente e significativamente aumentato in pazienti che avevano presentato prima dello sviluppo della MP, disordini nevrotici (somatiforme) psicotici, depressivi (Li X et al., 2008). L'aver identificato queste entità psichiatriche ha assoluta rilevanza nella gestione dei pazienti parkinsoniani, ma assume anche una rilevanza conoscitiva specifica perché apre una visuale alternativa in disordini che essenzialmente venivano considerati nel solo ambito psicodinamico.

Il ruolo dei circuiti dei gangli della base nell'espressione di sintomi psichiatrici è stato anche evidenziato dalla comparsa di sintomi specifici durante la stimolazione cerebrale profonda con gli elettrodi inseriti allo scopo di controllare parte dei sintomi motori dovuti alla fase scompensata di malattia. Molteplici segnalazioni hanno infatti evidenziato la comparsa di depressione, riso gioioso, ipomania, ipersessualità, aggressività, acinesia psichica, allucinazioni visive (Onofri M., 2003). La Depressione è considerata la manifestazione psichiatrica più comune nei pazienti affetti da Parkinson, con una prevalenza variabile dal 4 al 70%. Le revisioni recenti o gli studi recenti indicano prevalenze tra il 20 ed il 50% (Cubo et al. 2000, Lennox & Lennox 2002, Cilia et al. 2010). In uno studio recente viene inoltre indicata una prevalenza del 50% per i sintomi distimici (Slaughter JR et al., 2001) nell'ambito dei pazienti classificati come depressi. I pazienti parkinsoniani sottoposti alle scale di valutazione presentano dei punteggi elevati indicativi di depressione, ma la maggior parte dei pazienti non manifesta alcun senso di colpa o ideazioni suicidiarie o autopunitive (Taylor AE et al., 1986) anche se questo dato è stato recentemente messo in discussione (Weintraub & Burn, 2011). Al confronto con i pazienti affetti da depressione maggiore, l'insonnia ha tutt'altre modalità che l'insonnia terminale del paziente depresso (anzi spesso il massimo beneficio restorativo arriva dalle ultime ore dormite di prima mattina), e quella che viene interpretata come anergia non distoglie, in assenza di disturbi cognitivi, dalla conservazione di una apparenza decorosa. La storia personale, come già detto, non sembra indicativo di incapacità di scelte, l'abuso di sostanze non è una caratteristica dei pazienti parkinsoniani, al contrario di quanto avviene nella distimia. In realtà i disturbi lamentati dai pazienti affetti da parkinsonismi sembrano più simili a quelli descritti dallo stesso DSM IV nella revisione della cosiddetta depressione mascherata, tipica dell'anziano e caratterizzata da un ricco corteo di sintomi fisici incongruenti (ipocondria), con umore irritabile, insonnia, e sintomi della sfera melanconica. Alcune revisioni

suggeriscono che l'incidenza della depressione nella malattia di Parkinson sia più bassa di quanto descritto in precedenza (Hantz P et al., 1994). L'apatia recentemente è considerata un sintomo cognitivo specifico e non viene più inquadrata nell'ambito della depressione.

La psicosi rappresenta un problema nosologico più complesso. La definizione di psicosi è "globale alterazione dell'esame della realtà" ma questa definizione non è mai in pratica presa in considerazione, mentre vengono considerati in pratica soltanto sintomi pertinenti alla psicosi quali le allucinazioni e i deliri. Sono state proposte alcune scale nel valutare le psicosi quali la Neuropsychiatric inventory, SCOPA, PDQ9, Brief Psychiatric Rating Scale Revised.

Le allucinazioni sono state ampiamente trattate in due nostre pubblicazioni (Onofrj et al., 2006, 2007), cui rimandiamo per i criteri patofisiologici, la classificazione (complessa e necessaria) e le possibili terapie.

Il delirio è meno chiaramente identificato: anche nella demenza a Corpi di Lewy (DCL), dove il delirio è considerato un elemento di supporto per la diagnosi, il contenuto del delirio non è chiaramente descritto in alcun testo di consensus o consortium (McKeith et al., 1996, 2005). I deliri di gelosia o di dispossessment (deprivazione) sono più comunemente descritti delle forme paranoicali caratteristiche: bisogna ricordare però che i deliri erotici (tra cui è annoverato quello di gelosia) sono caratteristicamente descritti nell'ambito delle pseudopsicosi dovute a lesioni delle aree orbito-frontali.

Recentemente abbiamo messo in evidenza una forma particolare di delirio somatico al confine con le diverse varianti dei Disturbi somatoformi (Onofrj et al., 2010) presente in elevata percentuale di pazienti affetti da DCL o da MP. La frequenza di questo tipo di delirio è più alta nei pazienti con DCL (12%) e MP (7-8%) che in altre malattie neurodegenerative (0-3%). Il DSFM consiste in disturbi di conversione motori e sensitivi, spesso accompagnati da contenuto del pensiero a carattere delirante; in un paziente sono stati osservati sintomi catatonici in concomitanza con la diagnosi di MP. I deliri somatici o semplici somatizzazioni o conversione avevano preceduto la diagnosi 6 mesi-10 anni in quasi tutti i pazienti probandi. Durante il follow-up per 8-10 anni i sintomi somatici sono ricomparsi con segni anche inquadrabili come manifestazioni catatonici. Il declino delle funzioni cognitive è risultato maggiore nei pazienti con questo tipo di delirio dimostrando che questo tipo di delirio deve essere considerato parte dello spettro della Malattia a corpi di Lewy, e che essa indica una prognosi sfavorevole a causa delle comparsa di disturbi cognitivi. I deliri somatici hanno nella MP la stessa prevalenza dei disturbi di controllo degli impulsi (7-8% nei pazienti non trattati) ma sembrano definire un'alterazione specifica e separabile da questi ultimi. I disturbi di ansia sono fondamentalmente inquadrabili come fluttuanti e quindi legati alle fluttuazioni specifiche della MP, o costanti e individuabili tramite semplice scale (SCL 90R). Anche in questo caso però è necessario inquadrare qualitativamente il disturbo e le nostre evidenze preliminari suggeriscono che il disturbo di ansia fluttuante di massima intensità è particolarmente prevalente nelle atrofie multisistemiche.

BIBLIOGRAFIA

- Agid Y, Arnulf I, Bejjani P, Bloch F, Bonnet AM, Damier P, et al. Parkinson's disease is a neuropsychiatric disorder. *Adv Neurol.* 2003;91:365-70.
- Cilia R, Ko JH, Cho SS, van Eimeren T, Marotta G, Pellecchia G, et al. Reduced dopamine transporter



density in the ventral striatum of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *Neurobiol Dis.* 2010 Jul;39(1):98-104.

- Cubo E, Bernard B, Leurgans S, Raman R. Cognitive and motor function in patients with Parkinson's disease with and without depression. *Clin Neuropharmacol.* 2000 Nov-Dec;23(6):331-4
- Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T, Weatherall M, Dixon G (1994). Depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1994 Jul;151(7):1010-4
- Lennox BR, Lennox GG. Mind and movement: the neuropsychiatry of movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72 (Suppl I):i28-i31
- Li X, Sundquist J, Hwang H, Sundquist K. Impact of psychiatric disorders on Parkinson's disease: a nationwide follow-up study from Sweden. *J Neurol* 2008;255:31-36.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology.* 1996 Nov;47(5):1113-24.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H et al. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005 Dec 27;65(12):1863-72
- Onofrj M, Bonanni L, Manzoli L, Thomas A. Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2010 May18;74(20):1598-606.
- Onofrj M, Bonanni L, Albani G, Mauro A, Bulla D, Thomas A. Visual hallucinations in Parkinson's disease: clues to separate origins. *J Neurol Sci.* 2006 Oct 25;248(1-2):143-50
- Onofrj M, Thomas A, Bonanni L. New approaches to understanding hallucinations in Parkinson's disease: phenomenology and possible origins. *Expert Rev Neurother.* 2007 Dec;7(12):1731-50.
- Onofrj M. *Disturbi mentali nelle Sindromi parkinsoniane.* Springer Verlag, Italia Milano 2003
- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001 Spring;13(2):187-96
- Taylor AE, Saint-Cry JA, Lang AE, Kenny FT. Parkinson's disease and depression: A critical re-evaluation. *Brain (Pt2)* 1986:279-292
- Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: The quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord.* 2011 May;26(6):1022-31.

LA STIMOLAZIONE MAGNETICA RIPETITIVA (rTMS) NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Alberto Priori

*Centro per la Neurostimolazione ed i Disordini del Movimento, Fondazione IRCCS
Cà Granda-Ospedale Maggiore Policlinico, Dipartimento di Scienze Neurologiche,
Università di Milano*

La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) è una metodica di neuromodulazione in grado di generare cambiamenti dell'eccitabilità corticale che persistono anche al termine della stimolazione e che sono dipendenti dalla frequenza di stimolazione: frequenze superiori o pari ai 5 Hz sono in grado di eccitare l'attività corticale, mentre frequenze inferiori o pari a 1 Hz sono in grado di inibirla. I suoi campi di applicazione sono vari, dal dolore alla depressione, allo stroke. Nella malattia di Parkinson, diversi sono gli studi che hanno utilizzato la rTMS, con risultati poco confrontabili tra loro, a causa delle diverse caratteristiche dei pazienti e dei diversi parametri di stimolazione: numero di impulsi, intensità di stimolazione, numero di sessioni. In questi studi, la corteccia motoria primaria (M1) è stata ampiamente studiata e la rTMS ad alta frequenza, applicata per diverse sedute, si è rivelata efficace nel migliorare a breve e a lungo termine le funzioni motorie, probabilmente modulando indirettamente aree ipofunzionanti nella malattia di Parkinson come, nelle fasi iniziali, la M1. La rTMS a bassa frequenza non avrebbe questo effetto sulla M1, mentre su altre aree, come l'area supplementare motoria e la corteccia premotoria, sarebbe in grado rispettivamente di ridurre le discinesie indotte dall'apomorfina e di migliorare l'inibizione motoria intracorticale con beneficio sulla rigidità. La rTMS a bassa frequenza di altre aree, come la corteccia frontale dorso-laterale, ha mostrato un peggioramento delle funzioni motorie, mentre si osserva un miglioramento delle funzioni cognitive e della depressione.

Gli effetti della stimolazione sembrerebbero legati a modifiche della plasticità corticale: la stimolazione della M1 potrebbe influire su qualsiasi struttura del circuito cortico-striato-talamo-corticale, ristabilendo in parte l'equilibrio tra corteccia e nuclei della base.

È tuttavia da sottolineare che la rTMS è una metodologia con scarse prospettive di impiego clinico su larga scala nei pazienti per il costo elevato dell'apparecchiature, per la necessità di impiego in centri clinici ad elevata specializzazione. Un'altra tecnica di neuro modulazione non invasiva denominata stimolazione transcranica a corrente diretta (o tDCS) appare più vantaggiosa e promettente in tal senso essendo le apparecchiature per la sua esecuzione di basso costo e di facile impiego (anche domiciliare) e quindi adeguate per un reale impiego nella pratica clinica con un possibile ricaduta nella gestione clinica del paziente con malattia di Parkinson.



GENE AND CELL THERAPIES FOR PARKINSON'S DISEASE - WHERE IS IT ALL GOING?

Roger A. Barker

Cambridge Centre for Brain Repair, Department of Clinical Neuroscience, University of Cambridge, Forvie Site, Robinson Way, Cambridge

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder of the CNS that is characterised pathologically by the presence of alpha-synuclein positive Lewy bodies at a number of different CNS sites. This pathology leads to a constellation of motor and non motor features, some of which are responsive to dopaminergic replacement therapy given that the classical biochemical deficit is the loss of the dopaminergic nigrostriatal pathway. This core event has led to a host of cell and gene therapy approaches that have sought to either:

- (a) Replace the lost dopaminergic innervation to the striatum using dopaminergic cell transplantation (e.g. fetal ventral mesencephalic transplants);
- (b) Restore or maintain the dopaminergic innervation to the striatum using neurotrophic factors (e.g. Neurturin gene therapy);
- (c) Enhance the delivery of the dopamine within the striatum using synthetic enzymes for this neurotransmitter (e.g. ProSavin ®; AADC gene therapy approaches);
- (d) Modulate the circuitry of the basal ganglia by changing some of the phenotypic properties of the cells within them (e.g GAD gene therapy).

These approaches have produced mixed results, but with enough encouraging data to try and take some of these therapies further in the clinic, especially given the advances that have been made in the genesis of dopaminergic neurons from stem cell sources. This latter approach has focussed on not just ES cells, but the use of induced pluripotent stem cells (iPSCs) and induced neuronal (iN) cells.

However in order for these therapies to be effective, more thought has to be given to:

- (a) The type of patient who is likely to maximally benefit from the novel treatment;
- (b) The optimal stage of disease to deliver that therapeutic;
- (c) The optimal dose and site;
- (d) The long term safety of the agent being delivered given the procedure is irreversible;
- (e) The optimal trial design by which to assess that therapeutic given the limitations in terms of small patient groups.

In this talk I will explore all of this and sketch out the future therapeutic landscape using cell and gene therapies for PD, and what will need to be demonstrated with these therapies for them to be truly effective and competitive.

REFERENCES:

1. Brundin P, Barker RA, Parmar M (2010) Neural grafting in Parkinson's Disease: Problems and Possibilities. *Prog. Brain Res* 184: 265-294.
2. Bjorklund T, Kordower JH (2010). Gene therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25 Suppl 1:S161-73.

DOPAMINA E DISTURBI COMPULSIVI

Gaetano Di Chiara

Dipartimento di Tossicologia, Università degli Studi di Cagliari

IMPULSIVITÀ E COMPULSIVITÀ

L'*impulsività* si può definire come una predisposizione a reagire in maniera rapida e non riflessiva a stimoli interni o esterni senza un'adeguata considerazione delle possibili conseguenze negative per il soggetto (Potenza, 2007). La *compulsività*, invece, consiste nella tendenza prepotente a compiere, in maniera abituale o stereotipata, atti ripetitivi che interferiscono con il normale comportamento del soggetto (Hollander e Cohen, 1996).

Secondo Stein e Hollander (1995) esiste un continuum tra disturbi impulsivi e disturbi compulsivi. Nel caso del Parkinson, alle due estremità di questo continuum possiamo collocare il *punding* come disturbo compulsivo e il *gambling* e *shopping* patologici e l'*ipersessualità* come disturbi dell'impulsività, con la *Dopamine Dysregulation Syndrome (DDS)* e il *compulsive overeating* in posizione intermedia. Da un punto di vista neurobiologico i disturbi impulsivo-compulsivi possono essere spiegati come il risultato di un'iperattività *bottom-up* di specifiche suddivisioni dello striato e da un'ipoattività della corteccia ad esse connessa e deputata al controllo inibitorio *top-down*. Mentre l'impulsività sarebbe il risultato di un alterato funzionamento del circuito costituito dallo *striato ventrale/n. accumbens*, *amigdala centrale*, *nucleo del letto della stria terminale* e dalla *corteccia orbitofrontale e prefrontale mediali e del cingolo anteriore*, la compulsività invece potrebbe essere spiegata come il risultato di un disturbo del circuito costituito dallo *striato dorso-laterale* e dalla *corteccia fronto-parietale*.

Correntemente si distinguono almeno tre tipi di impulsività: attenzionale, motoria e cognitiva (Evenden, 1999; Winstanley et al., 2006; Clark et al., 2007).

L'*impulsività attenzionale o riflessiva* si manifesta come un disturbo nella capacità di selezione e di valutazione degli stimoli esterni essenziali per l'esecuzione di azioni non automatiche e si manifesta come una riduzione dei tempi di reazione associata a risposte non corrette in un *reaction time task* o come una maggiore sensibilità all'interferenza da parte di stimoli distraenti. L'*impulsività motoria* o azione impulsiva (*impulsive action*), consiste nell'incapacità di inibire la risposta e nella tendenza a rispondere prematuramente in un paradigma di *stop signal reaction time task*. Infine, l'*impulsività cognitiva* o scelta impulsiva (*impulsive choice*) consiste nella eccessiva svalutazione (*discounting*) delle proprietà di rinforzo di una gratificazione da parte di vari fattori, come il ritardo tra segnalazione e presentazione del rinforzo (*delay discounting*), l'incertezza della sua presentazione (*probability discounting*) o lo sforzo (*effort discounting*) necessario per ottenerlo.

BASI NEURALI DEI DISTURBI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI

Tradizionalmente i disturbi del controllo degli impulsi sono stati spiegati come il risultato di una riduzione dell'influenza esercitata dalle aree prefrontali mediali sulle

strutture sottocorticali essenziali per l'orchestrazione di comportamenti motivati da stimoli gratificanti e da stimoli avversivi. Tuttavia, studiando un gruppo eterogeneo di tossicodipendenti, *Bechara et al. (2002)* hanno notato l'esistenza di due tipologie di soggetti: la prima, che, nelle due versioni, standard e modificata, dello *lowa gambling task*, risponde in maniera simile ai pazienti portatori di lesioni della corteccia orbitofrontale mediale, mostrando una abnorme sensibilità agli effetti svalutanti del ritardo (*delay discounting*) sia della gratificazione (vincita) che della punizione (perdita); la seconda, che mostra una sensibilità al ritardo in rapporto alla vincita ma non alla perdita. Il disturbo di questi soggetti consiste quindi in un'irresistibile attrazione per la gratificazione a causa, probabilmente, di una eccessiva influenza di aree sottocorticali, come lo striato ventrale e l'amigdala centrale (archistriato) (*Bechara, 2005*).

Recentemente vari studi sperimentali sugli animali hanno affrontato il ruolo dello striato ventrale nel controllo degli impulsi e in particolare nella scelta impulsiva (*Basar et al., 2010*).

Riassumendo, possiamo dire che le due suddivisioni (*shell* e *core*) dell'area più importante dello striato ventrale, e cioè il *n.accumbens*, svolgono nella scelta impulsiva un ruolo che dipende dai fattori che la condizionano. Così, le lesioni o il blocco funzionale del *core* ma non della *shell* del *n.accumbens* potenziano l'effetto del ritardo (*delay discounting*) e dello sforzo (*effort discounting*) sulla scelta impulsiva (*Cardinal et al., 2001; Ghods-Sharifi e Floresco, 2010*). Al contrario, il blocco funzionale della *shell* ma non del *core* del *n.accumbens*, influenza la scelta impulsiva quando questa è di natura probabilistica e dunque incerta e rischiosa (*probability discounting*) (*Stopper e Floresco, 2011*).

Per quanto riguarda il ruolo del *n.accumbens* nell'impulsività motoria (*impulsive action*), la stimolazione profonda (DBS), che dovrebbe inattivare funzionalmente l'area stimolata, ha effetti opposti nella *shell*, dove aumenta le risposte premature e quindi l'impulsività, rispetto al *core*, dove le riduce, diminuendo l'impulsività (*Sesia et al., 2008*). In contrasto con queste osservazioni, in un paradigma di rinforzo differenziale delle risposte a bassa frequenza (*Differential reinforcement of low rates, DRL*) le lesioni del *core* aumentavano la frequenza di risposta, indice di un aumento dell'impulsività, mentre quelle della *shell* erano inefficaci (*Pothuizen et al., 2005*).

Il ruolo della dopamina nell'impulsività è, se possibile, ancora più dibattuto di quello delle aree dove essa termina. È noto che l'amfetamina ha un effetto inibitore sull'iperattività motoria nei pazienti con disturbo del controllo degli impulsi come il *disturbo dell'attenzione con iperattività (ADHD)*.

Tuttavia, studi sperimentali sugli animali e in soggetti normali indicano che la dopamina svolge un ruolo diverso a seconda dell'area, dell'entità della stimolazione dopaminergica e del sottotipo e funzione dei recettori dopaminergici implicati. Per esempio l'effetto della dopamina nella corteccia prefrontale segue una curva a campana ed è opposto a quello della stimolazione della trasmissione dopaminergica dello striato ventrale (*n.accumbens*); inoltre una stimolazione degli autorecettori dopaminergici inibitori può influenzare l'impulsività in maniera opposta rispetto a quella dei recettori postsinaptici (*Buckholtz et al., 2010*).

In un paradigma a risposte multiple seriali, il nafadotride, un antagonista D2/D3, aumenta le risposte premature iniettato nella *shell* dell'*accumbens* mentre le diminuisce nel *core*. Secondo questi studi, la dopamina della *shell* inibisce

l'impulsività motoria mentre la dopamina la facilita. Questo effetto, tuttavia, dipende dai livelli basali dell'impulsività, dato che si osserva in ratti selezionati per l'elevata impulsività ma non in quelli a bassa impulsività (Besson et al., 2010).

I DISTURBI IMPULSIVO/COMPULSIVI NEL PARKINSON

La terapia con L-DOPA e con agonisti dopaminergici è associata in una percentuale del 3-14% dei pazienti parkinsoniani ad una serie di comportamenti che hanno in comune la caratteristica di appartenere alla sfera dei disturbi impulsivo/compulsivi (Antonini et al., 2011; Driver-Dunkley et al., 2003; Dodd et al., 2005; Klos et al., 2005; Nirenberg e Waters, 2006; Voon et al., 2006; Weintraub et al., 2006; Gallagher et al., 2007; McKeon et al., 2007; Voon and Fox, 2007; Ferrara e Stacy, 2008; Stamey e Jankovic, 2008; Bostwick et al., 2009; Fasano e Petrovic, 2010; Fenu et al., 2010; Weintraub et al., 2010; Calandrella e Antonini, 2011; Hassan et al., 2011; Voon et al., 2011).

Questi disturbi possono essere di natura più semplice ed esprimersi in comportamenti motori ripetitivi e stereotipati o di natura più complessa, interessando la sfera affettivo-cognitiva e in particolare il controllo degli impulsi e la scelta impulsiva (*impulsive choice/ decision making*).

Correntemente si distinguono tre entità nosografiche, il *punding*, la *dopamine dysregulation syndrome (DDS)* e i *disturbi del controllo degli impulsi (DCI)*.

I disturbi più semplici consistono nel *punding*, una irresistibile tendenza a smontare oggetti complessi (orologi, radio, motori etc), a collezionare, catalogare, allineare e ordinare gli oggetti più disparati (Evans et al., 2004; Pontone et al., 2006; Miyasaki et al., 2007; Fasano e Petrovic, 2010). Questo comportamento fu descritto per la prima volta in soggetti consumatori cronici di psicostimolanti e in questi soggetti era associato a sospettosità e sintomi paranoici (Rylander, 1972). L'aspetto stereotipato, tipico del *punding*, richiama le stereotipie motorie che gli agonisti dei recettori dopaminergici sono in grado di indurre negli animali.

Tradizionalmente, lo striato motorio è considerato l'origine delle stereotipie da apomorfina e, analogamente, il *punding* potrebbe riconoscere lo stesso meccanismo. Il *punding* tuttavia, è un comportamento più complesso di una vera e propria stereotipia motoria, la quale a sua volta mostra strette omologie con i movimenti involontari abnormi associati alla terapia del Parkinson avanzato. Per questo motivo il *punding* potrebbe essere il risultato di una stimolazione dopaminergica eccessiva dello striato motorio cui si aggiunge il reclutamento di altre aree innervate dalla dopamina, come la corteccia prefrontale mediale, che presiedono al controllo degli impulsi e nelle quali una iperfunzione dopaminergica può essere altrettanto disfunzionale di una ipofunzione.

Il *punding* è strettamente associato alla DDS, una forma di dipendenza nei confronti della terapia sostitutiva con L-Dopa o con Apomorfina, nella quale il soggetto consuma quantità di farmaco superiori a quelle sufficienti ad alleviare i sintomi motori del Parkinson anche a scapito dell'insorgenza di discinesie e del *punding* (Giovannoni et al., 2000).

I comportamenti impulsivi consistono in tipici *disturbi del controllo degli impulsi (DCI)* e si esprimono in gioco d'azzardo patologico, shopping patologico, ipersessualità, compulsive overeating.

Sia la DDS che i DCI mostrano una familiarità in associazione ad altre forme di dipendenza (fumo, alcolismo) e di disturbi del controllo degli impulsi indipendentemente dalla prevalenza familiare del Parkinson. Il fatto che i disturbi compulsivi associati alla malattia di Parkinson mostrino alcune omologie con la dipendenza da farmaci e sostanze ha portato alcuni autori a proporre di considerarle complessivamente come forme di dipendenze comportamentali (*behavioral addictions*) (Blanco et al., 2001; Holden, 2001, Potenza, 2006). Tuttavia, tale generalizzazione non deve portare a unificare questi disturbi in un'unica categoria. Infatti mentre esiste una stretta associazione tra punding e DDS, lo stesso non può dirsi dei DCI, che si differenziano dal punding e dalla DDS anche per il tipo di terapia sostitutiva cui sono associati (vedi sotto). Perciò, lo studio delle due condizioni, punding/DDS da una parte e DCI dovrebbe essere condotto tenendo separate le due popolazioni di pazienti in modo da affinare l'analisi e rendere più omogenei e significativi i risultati.

RUOLO DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA

I disturbi compulsivi del Parkinson sono essenzialmente correlati alla terapia dopaminergica sostitutiva. Un aspetto importante sia dal punto di vista teorico (meccanismo patogenetico) che pratico (prevenzione e terapia) è quale tipo di terapia sostitutiva sia più frequentemente associato ai disturbi compulsivi. Mentre il punding e la DDS sono più frequentemente associati alla terapia con L-Dopa (Fasano e Petrovic, 2010), i DCI sono più frequentemente associati all'uso degli agonisti, da soli ma più frequentemente (85% dei casi) associati all'L-Dopa (Gallagher et al., 2007). Tale associazione suggerisce che la stimolazione dei recettori D1 abbia il ruolo di sensibilizzare (priming) il substrato neurale agli agonisti. Così, i disturbi del controllo degli impulsi, sono in relazione diretta con il trattamento con agonisti, dato che questi disturbi si osservano tipicamente durante le fasi "on" della terapia, sono in relazione alla dose di agonista e la loro interruzione è associata ad una remissione (Hassan et al., 2011).

L'aumentata prevalenza dei DCI coincide con l'introduzione in terapia di agonisti come il pramipexolo (17,7% su 1286 pazienti) ed il ropinirolo (15,5% su 651 pazienti) in sostituzione degli ergolinici, con l'eccezione del pergolide, (22% su 50 pazienti) (Weintraub et al., 2010). Recentemente anche la rotigotina è stata associata all'insorgenza di disturbi del controllo degli impulsi (Wingo et al., 2009) Mentre per il pramipexolo il rapporto Ki D2/Ki D3 è 330, per il ropinirolo è 22 e per il pergolide è 15 (Tadori et al., 2011). Per quanto riguarda la rotigotina, in tests funzionali in vitro la sua potenza come agonista è risultata circa 50 volte maggiore per i recettori D3 rispetto ai D2 (Scheller et al., 2002). D'altra parte, la prevalenza di DCI in pazienti trattati con agonisti come la bromocriptina e la cabergolina, dotati di un rapporto Ki D2/Ki D3 uguale o di poco superiore a 1, è rara. Da queste considerazioni appare evidente che esiste una relazione tra disturbi del controllo degli impulsi e attività D3 degli agonisti dopaminergici.

NON SOLO PARKINSON

I disturbi del controllo degli impulsi non sono esclusivi del Parkinson, dato che sono stati riportati anche in pazienti trattati con pramipexolo e ropinirolo e affetti da sindrome della gamba senza riposo (*restless leg syndrome*) (*Driver-Dunckley et al., 2007; Tippmann et al., 2007; Quickfall et al., 2007; Pourcher et al., 2010; Cornelius et al., 2010; Dang et al., 2011*), da atrofia multisistemica (*Klos et al., 2005; Nirenberg e Waters, 2006*), da paralisi progressiva sopranucleare (*O'Sullivan et al., 2010*) e in pazienti portatori di prolattinoma trattati con cabergolina (*Davie et al., 2007; Fakhammar et al., 2009*).

BRAIN IMAGING

L'imaging cerebrale dovrebbe fornire un contributo fondamentale alla comprensione delle basi neurali dei disturbi compulsivi e del controllo degli impulsi nel Parkinson e del ruolo della dopamina. I dati disponibili, tuttavia, non sono facilmente inquadrabili in un quadro esplicativo globale. Il motivo di ciò deriva dalla difficoltà di correlare i dati ottenuti con tecniche diverse (es., PET verso fNMR) che lavorano su substrati neurali e con costanti di tempo molto diversi, dalla varietà dei trattamenti considerati (es. L-Dopa verso agonisti dopaminergici), delle aree investigate, dei paradigmi neuropsicologici utilizzati, dei livelli di base della trasmissione dopaminergica e infine della non linearità della funzione che lega la dopamina all'impulsività (*Cools et al., 2003*).

In uno dei primi studi di PET imaging del binding specifico del C11 raclopride, *Evans et al. (2006)*, riportarono che la somministrazione di L-Dopa riduceva il binding, aumentando quindi la concentrazione di dopamina extracellulare, nello striato ventrale dei pazienti parkinsoniani con DDS rispetto ai parkinsoniani di controllo. Questa osservazione poteva interpretarsi come l'espressione di una maggiore attività funzionale di base dei neuroni dopaminergici mesolimbici che proiettano allo striato ventrale/n. accumbens. Dato che la capacità dell'L-Dopa di aumentare la dopamina extracellulare nei pazienti con DDS era correlata al craving per l'L-Dopa e al punding, gli autori ipotizzarono, in accordo con la teoria della sensitizzazione incentiva della tossicodipendenza di *Robinson e Berridge (1993)*, che questi comportamenti fossero l'espressione comportamentale di una sensibilizzazione dei neuroni dopaminergici indotta dalla cronica esposizione all'L-Dopa e del conseguente aumento delle proprietà incentive di stimoli pavloviani ad essa condizionati (*Evans et al., 2006*).

In un recente studio dello stesso laboratorio (*O'Sullivan et al., 2011*) condotto su 11 pazienti affetti da disturbi impulsivo/compulsivi e su 7 pazienti parkinsoniani di controllo, l'L-Dopa, associata a stimoli neutri, riduceva il binding del C11-raclopride nello striato in misura simile nei pazienti con DCI e nei pazienti di controllo. Tuttavia, in presenza di L-Dopa, la presentazione di stimoli appetitivi (la terapia, il cibo, il sesso, il gioco, la droga) riduceva il binding del raclopride in misura maggiore nel gruppo con disturbi impulsivo/compulsivi rispetto ai controlli.

Pertanto, in contrasto con le osservazioni di *Evans et al. (2006)*, l'L-Dopa, in assenza di stimoli appetitivi, non aumentava la dopamina extracellulare in misura maggiore nei pazienti impulsivo/compulsivi rispetto ai controlli. Tuttavia, in

questo studio, a differenza di quello precedente, il gruppo impulsivo/compulsivo era eterogeneo, comprendendo solo 4 su 11 soggetti (36%) con DDS. Nonostante ciò, *O'Sullivan et al. (2011)*, hanno interpretato la maggiore stimolazione della dopamina da parte di stimoli appetitivi come l'espressione di una sensibilizzazione del sistema dopaminergico mesolimbico, in linea con la teoria di *Robinson e Berridge (1993)*. Tuttavia, mentre nel caso di *Evans et al. (2006)*, l'applicazione della teoria della sensitizzazione incentiva è almeno compatibile con il fatto che i pazienti con DDS mostrano compulsione e craving nei confronti della terapia sostitutiva, nel caso dello studio di *O'Sullivan et al. (2011)*, costituito in prevalenza da pazienti con DCI piuttosto che con DDS, è problematica. Infatti i pazienti con DCI, a differenza di quelli con DDS, non mostrano craving per la terapia (*Weintraub et al., 2010*).

SENSITIZZAZIONE INCENTIVA E ADDICTION

Bisogna notare tuttavia, che il test più stringente dell'esistenza di una sensitizzazione del sistema dopaminergico è quello della risposta della dopamina extracellulare al challenge con amfetamina o con metilfenidato (*Volkow et al., 1997; Martinez et al., 2007 e 2011*). Il fatto che questi test, nel caso dei disturbi compulsivi del Parkinson, non siano stati ancora effettuati rende di per sé altamente speculativa l'applicazione della teoria della sensitizzazione incentiva al meccanismo neurobiologico dei disturbi impulsivo/compulsivi del Parkinson, tanto più che esistono ormai seri dubbi che il modello della sensitizzazione comportamentale, essenzialmente sviluppato nel ratto, sia un modello della tossicodipendenza umana (*Narendran and Martinez, 2008*). Infatti, un requisito fondamentale della teoria della sensitizzazione incentiva è che l'esposizione ripetuta al farmaco d'abuso induca un aumento della sua capacità di aumentare la dopamina extracellulare nello striato e in particolare nello striato ventrale/n.accumbens (*Robinson e Berridge, 1993*). Studi di PET imaging con raclopride-C11 in soggetti ex-cocainomani hanno però dimostrato che il challenge con metilfenidato o con amfetamina aumenta la dopamina extracellulare nello striato in generale (*Volkow et al., 1997*) e nello striato ventrale e nel putamen anteriore in particolare (*Martinez et al., 2007 e 2011*) in misura minore rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre, la capacità dei soggetti dipendenti alla cocaina di rispondere positivamente alla terapia comportamentale (contingency management) preferendo una gratificazione monetaria al posto della cocaina, era correlata alla capacità del metilfenidato di aumentare la dopamina nello striato ventrale e nel putamen anteriore. Ciò indica che la gravità della dipendenza è inversamente correlata alla capacità di aumentare la dopamina e quindi, eventualmente, al grado di sensitizzazione del sistema dopaminergico striatale (*Martinez et al., 2011*). Risultati simili sono stati ottenuti in soggetti dipendenti alla metamfetamina (*Wang et al., 2011*).

Alla luce di queste considerazioni, assume particolare interesse lo studio di *Steeves et al. (2009)* condotto su sette pazienti affetti da DCI e sette controlli, sotto trattamento con agonisti (5 con pramipexolo e 2 con ropinirolo). La medicazione veniva sospesa durante la notte per 12-18 ore e i soggetti furono sottoposti a due sessioni di PET con C11 raclopride, la prima effettuata nel corso di un gambling task e l'altra nel corso di task di controllo. I soggetti affetti da DCI mostravano, rispetto ai controlli, un minore

binding basale ed una ulteriore maggiore riduzione associata al gambling task. La riduzione del binding basale è stato interpretato come una riduzione dei recettori D2, in accordo con l'interpretazione di osservazioni analoghe nello striato di soggetti tossicodipendenti (Volkow et al., 1997; Martinez et al., 2007 e 2011). L'ulteriore riduzione del binding del raclopride nei pazienti con DCI nel corso del gambling task è stata invece interpretata come dovuta ad un aumento task-dipendente della concentrazione di dopamina nello striato ventrale/n.accumbens.

Un recente studio di imaging in giocatori patologici non parkinsoniani non ha rilevato differenze di base nel binding del C11-raclopride nello striato ventrale e una diminuzione in coincidenza con l'esecuzione di un gambling task simile ai controlli, indicativa di un aumento della trasmissione dopaminergica. Tuttavia questo effetto era associato ad un miglioramento della performance nel gambling task nei controlli e ad un peggioramento nei giocatori patologici (Linnet et al., 2011a). L'aumento di release di dopamina nello striato ventrale era associato, nei giocatori patologici ma non nei controlli, ad un aumento dell'eccitazione e ad una peggiore performance nel gambling task (Linnet et al., 2011b).

IMAGING E ATTIVITÀ FUNZIONALE

Studi di imaging cerebrale con fMRI mostrano che il n.accumbens risponde alla valenza affettiva dello stimolo, aumentando la sua attività funzionale in previsione di una gratificazione o diminuendola in assenza di una gratificazione prevista, in maniera tanto più intensa quanto maggiore è il valore affettivo dello stimolo e quanto più imprevista la sua presentazione (positive prediction error) o non presentazione (negative prediction error) (Knutson et al., 2001; Abler et al., 2006). Queste risposte funzionali sono correlate alla risposta dei neuroni dopaminergici e quindi sono correntemente considerati come una espressione della trasmissione dopaminergica (Knutson e Gibbs, 2007; Schott et al., 2008). Anche ammesso che questo sia sempre vero, bisogna ricordare che l'ambito temporale delle rilevazioni effettuate con la PET è molto più ampio di quello dell'fNMR. Perciò è possibile che le due tecniche di imaging rilevino aspetti diversi della funzione della trasmissione dopaminergica e delle sue conseguenze, tonico la PET e fasico l'fNMR.

In soggetti non parkinsoniani con gambling patologico Reuter et al. (2005) hanno osservato una diminuzione dell'attivazione dello striato ventrale in risposta alla presentazione di stimoli gratificanti. In volontari sani Riba et al. (2008) hanno osservato che il pramipexolo aumenta la scelta rischiosa e tale effetto è associato ad una riduzione dell'attivazione dello striato ventrale. Evidentemente il pramipexolo produce nei soggetti sani una condizione simile a quella propria dei giocatori patologici. In accordo con questi studi, Rao et al. (2010) hanno osservato una minore attività di base ed una minore attivazione dello striato ventrale in soggetti parkinsoniani con DCI rispetto a pazienti di controllo sotto terapia con agonisti ed L-Dopa, in un paradigma che saggia la tendenza individuale al rischio.

In uno studio condotto su volontari sani sottoposti ad un paradigma di anticipazione di una gratificazione monetaria analogo a quello utilizzato da Knutson et al. (2001), Ye et al. (2011) hanno osservato che il pramipexolo non modifica la correlazione tra entità della gratificazione prevista e attivazione del n.accumbens ma modifica

l'interazione con aree cerebrali ad esso connesse riducendo in particolare l'interazione del n.accumbens con la corteccia prefrontale mediale e aumentando invece quella con l'insula. Dato che l'insula facilita l'espressione di risposte impulsive in risposta a stimoli aversivi mentre la corteccia prefrontale svolge un ruolo inibitorio sull'impulsività, queste osservazioni sono consistenti con l'idea che tali effetti neurali giocano un ruolo nel meccanismo attraverso cui il pramipexolo aumenta l'impulsività.

Questi dati tuttavia, mal si accordano con quelli ottenuti misurando il binding del raclopride con la PET e che mostrano un aumento della trasmissione dopaminergica nello striato ventrale/n.accumbens in risposta a stimoli gratificanti o in task di scelta impulsiva (Evans et al., 2006; O'Sullivan et al., 2011; Steeves et al., 2009). E' possibile tuttavia, oltre che a differenze intrinseche alle tecniche utilizzate (fMRI versus PET, vedi sopra) tali discrepanze siano dovute anche al fatto che un disturbo del controllo degli impulsi possa essere il risultato sia di un eccessivo aumento che di una eccessiva diminuzione della trasmissione dopaminergica e dell'attività funzionale del n.accumbens. In accordo con questa possibilità, recentemente Adriani et al. (2009) hanno riportato nel ratto che sia l'aumento che la riduzione della dopamina extracellulare nello striato ventrale attraverso il silenziamento e, rispettivamente, l'iperespressione del trasportatore di membrana della dopamina (DAT), producono alterazioni simili dell'impulsività.

Evidentemente, il risultato finale di una scelta dipende dall'equilibrio tra varie influenze tra loro in opposizione: l'entità della stimolazione dopaminergica nelle due sezioni dello striato ventrale/n.accumbens, la shell ed il core, e la capacità delle aree corticali ventro-mediali di esercitare un controllo inibitorio sull'attività sottocorticale. I soggetti parkinsoniani con DCI potrebbero avere un disturbo del controllo corticale (*top down*) e/o un disturbo sottocorticale (*bottom up*), pre-esistente alla terapia del Parkinson, cui si sovrappone la non-fisiologica stimolazione dei recettori D3/D2 nelle aree dopaminergiche corticali ventro-mediali e dello striato ventrale da parte della terapia sostitutiva con agonisti.

In effetti, oltre che un disturbo sottocorticale, i pazienti parkinsoniani con DCI mostrano pronunciate anomalie funzionali delle aree corticali deputate al controllo delle aree sottocorticali e tali anomalie appaiono aggravate dalla terapia con agonisti (van Eimeren et al., 2010). In questi pazienti la mancata presentazione di un rinforzo positivo (*negative prediction error*) produce nella corteccia orbitofrontale mediale un aumento di attività invece che una diminuzione (van Eimeren, 2009). Recentemente Voon et al. (2011) hanno riportato osservazioni in accordo con una globale riduzione della risposta funzionale dello striato ventrale e della corteccia del cingolo anteriore e della corteccia orbitofrontale associata ad un comportamento rischioso in parkinsoniani con DCI e Cilia et al. (2011), in uno studio di rCBF con SPECT, hanno osservato una ridotta interazione funzionale tra la corteccia del cingolo anteriore e lo striato nei soggetti parkinsoniani con elevati punteggi in un gambling test (SOGOS).

BIBLIOGRAFIA

- Abler B, Walter H, Erk S, Kammerer H, Spitzer M. Prediction error as a linear function of reward probability is coded in human nucleus accumbens. *Neuroimage* 2006; 31: 790-5.
- Adriani W, Boyer F, Gioiosa L, Macrì S, Dreyer JL, Laviola G. Increased impulsive behavior and risk proneness following lentivirus-mediated dopamine transporter over-expression in rats' nucleus accumbens. *Neuroscience*. 2009;159:47-58.

- Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M, Caporali A, Mancini F, Pezzoli G, Ceravolo R, Bonuccelli U, Barone P. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26:464-8.
- Basar K, Sesia T, Groenewegen H, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V, Temel Y. Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog Neurobiol.* 2010;92:533-57.
- Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci.* 2005;8:1458-63.
- Bechara, A., Dolan, S. & Hindes, A. Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia* 2002;40, 1690–1705.
- Besson M, Belin D, McNamara R, Theobald DE, Castel A, Beckett VL, Crittenden BM, Newman AH, Everitt BJ, Robbins TW, Dalley JW. Dissociable control of impulsivity in rats by dopamine d2/3 receptors in the core and shell subregions of the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:560-9.
- Blanco C, Moreyra P, Nunes EV, Saiz-Ruiz J, Ibanez A. Pathological gambling: addiction or compulsion? *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2001;6: 167-176.
- Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlskog JE. Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84:310–6.
- Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL, Woodward ND, Li R, Ansari MS, Baldwin RM, Schwartzman AN, Shelby ES, Smith CE, Kessler RM, Zald DH. Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science.* 2010;329:532.
- Calandrella D, Antonini A. Pathological gambling in Parkinson's disease: disease related or drug related? *Expert Rev Neurother.* 2011;11:809-14.
- Cardinal, R.N., Pennicott, D.R., Sugrathapala, C.L., Robbins, T.W., Everitt, B.J., 2001. Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* 292, 2499–2501.
- Cilia R, Cho SS, van Eimeren T, Marotta G, Siri C, Ko JH, Pellecchia G, Pezzoli G, Antonini A, Strafella AP. Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: a path modeling analysis. *Mov Disord.* 2011;26:225-33.
- Clark L, Robbins TW, Ersche KD, Sahakian BJ (2006). Reflection impulsivity in current and former substance users. *Biol Psychiatry* 60: 515–522.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. (2003). L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 4, 1431–1441.
- Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep.* 2010;33:81–7
- Davie M. Pathological gambling associated with cabergoline therapy in a patient with a pituitary prolactinoma. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* November 1 2007;19:473–4.
- Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology.* 2003;61:422–3.
- Driver-Dunckley ED, Noble BN, Hentz JG, Evidente VG, Caviness JN, Parish J, et al.
- Gambling and increased sexual desire with dopaminergic medications in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:249–55.
- Dang D, Cunnington D, Swieca J. The emergence of devastating impulse control disorders during dopamine agonist therapy of the restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34:66-70.
- Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:1377–81
- Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 397–405.
- Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology.* 2005;65:1570-4.
- Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, et al.
- Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006; 59: 852–8.
- Evenden, J.L., 1999d. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 146, 348–361.
- Falhammar H, Yarker JY. Pathological gambling and hypersexuality in cabergolinetreated prolactinoma. *Med J Aust.* 2009;190:97.
- Fasano A, Petrovic I. Insights into pathophysiology of punding reveal possible treatment strategies. *Mol Psychiatry.* 2010;15:560-73.
- Fenu S, Wardas J, Morelli M. Impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome associated

- with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Behav Pharmacol.* 2009;20:363-79.
- Ferrara JM, Stacy M. Impulse-control disorders in Parkinson's disease. *CNS Spectr.* 2008;13:690-8.
 - Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 2007;22:1757-63.
 - Ghods-Sharifi S, Floresco SB. Differential effects on effort discounting induced by inactivations of the nucleus accumbens core or shell. *Behav Neurosci.* 2010;124:179-91
 - Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:423-428.
 - Hassan A, Bower JH, Kumar N, Matsumoto JY, Fealey RD, Josephs KA, Ahlskog JE. Dopamine agonist-triggered pathological behaviors: Surveillance in the PD clinic reveals high frequencies. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:260-4.
 - Holden C. "Behavioral" addictions: do they exist? *Science.* 2001;294:980-982.
 - Hollander E, Cohen LJ (1996). *Impulsivity and Compulsivity.* American Psychiatric Press Inc, Washington DC.
 - Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:381-6.
 - Knutson B, Gibbs SE. Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacol (Berl)* 2007;191:813-22
 - Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001): Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 21:RC159.
 - Linnet J, Møller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D. Inverse association between dopaminergic neurotransmission and Iowa Gambling Task performance in pathological gamblers and healthy controls. *Scand J Psychol.* 2011a;52:28-34.
 - Linnet J, Møller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D. Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling. *Addiction.* 2011b;106:383-90
 - Martinez D, Narendran R, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Broft A, Huang Y, Cooper TB, Fischman MW, Kleber HD, Laruelle M. Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *Am J Psychiatry.* 2007;164:622-9
 - Martinez D, Carpenter KM, Liu F, Slifstein M, Broft A, Friedman AC, Kumar D, Van Heertum R, Kleber HD, Nunes E. Imaging dopamine transmission in cocaine dependence: link between neurochemistry and response to treatment. *Am J Psychiatry.* 2011;168:634-41.
 - McKeon A, Josephs KA, Klos KJ, Hecksel K, Bower JH, Bostwick JM, et al. Unusual compulsive behaviors primarily related to dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:516-9.
 - Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1179-1181.
 - Narendran R, Martinez D. Cocaine abuse and sensitization of striatal dopamine transmission: a critical review of the preclinical and clinical imaging literature. *Synapse.* 2008;62:851-69.
 - Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006;21:524-9.
 - O'Sullivan SS, Wu K, Politis M, et al. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain* 2011; 134:969-978.
 - Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1258-1261.
 - Potenza MN. Should addictive disorders include non-substance-related conditions? *Addiction.* 2006;101(suppl 1):142-151.
 - Potenza MN (2007). To do or not to do? The complexities of addiction, motivation, self-control, and impulsivity. *Am J Psychiatry* 164: 4-6.
 - Pothuizen, H.H.J., Jongen-Relo, A.L., Feldon, J., Yee, B.K., 2005. Double dissociation of the effects of selective nucleus accumbens core and shell lesions on impulsive choice behaviour and salience learning in rats. *Eur. J. Neurosci.* 22, 2605-2616.
 - Pourcher E, Remillard S, Cohen H. Compulsive habits in restless legs syndrome patients under dopaminergic treatment. *J Neurol Sci* 2010;290:52-6.
 - Quickfall J, Suchowersky O. Pathological gambling associated with dopamine agonist use in restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* Dec. 2007;13: 535-6.
 - Reuter, J., Raedler, T., Rose, M., Hand, I., Glascher, J. & Buchel, C. (2005). Pathological gambling is linked

- to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nature Neuroscience*, 8, 147–148.
- Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1972; 75: 203–212.
 - Robinson, T. E. & Berridge, K. C. 1993 The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Rev.* 18, 247–291.
 - Scheller D, Ullmer C, Berkels R, Gwarek M, Lübbert H. The in vitro receptor profile of rotigotine: a new agent for the treatment of Parkinson's disease. *Naunyn Schmiedebergs Archarmacol.* 2009;379:73–86.
 - Schott BH, Minuzzi L, Krebs RM, Elmenhorst D, Lang M, Winz OH, Seidenbecher CI, Coenen, HH, Heinze HJ, Zilles K, Duzel E, Bauer A (2008): Mesolimbic functional magnetic resonance imaging activations during reward anticipation correlate with reward-related ventral striatal dopamine release. *J Neurosci* 28:14311–14319.
 - Sesia T, Temel Y, Lim LW, Blokland A, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens core and shell: opposite effects on impulsive action. *Exp Neurol.* 2008;214:135–9.
 - Singh A, Kandimala G, Dewey Jr RB, O'Suilleabhain P. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *J Clin Neurosci* 2007;14:1178–81.
 - Stamey W, Jankovic J. Impulse control disorders and pathological gambling in patients with Parkinson disease. *Neurologist.* 2008;14:89–99.
 - Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, Lang AE, Pellecchia G, Van Eimeren T, Rusjan P, Houle S, Strafella AP. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study. *Brain* 2009;132:1376–1385.
 - Stein DJ, Hollander E (1995). Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 56: 265–266.
 - Stopper CM, Floresco SB. Contributions of the nucleus accumbens and its subregions to different aspects of risk-based decision making. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2011;11:97–112
 - Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T. Functional potencies of dopamine agonists and antagonists at human dopamine D(2) and D(3) receptors. *Eur J Pharmacol.* 2011;666:43–52.
 - Tippmann-Peikert M, Park JG, Boeve BF, Shepard JW, Silber MH. Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists. *Neurology* 2007;68:301–3.
 - Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Chen AD, Dewey SL, Pappas N: Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997; 386:830–833
 - Van Eimeren T, Ballanger B, Pellecchia G, Miyasaki JM, Lang AE, Strafella AP. Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: a trigger for pathological gambling in Parkinson's disease? *Neuropsychopharmacology.* 2009;34:2758–66.
 - Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F, Baler R. Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays.* 2010;32:748–55.
 - Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* August 1 2007;64(8):1089–96.
 - Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006;66(11):1750–2
 - Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, et al. Impulse control disorders in parkinson disease: a multicenter case–control study. *Ann Neurol* 2011, 134; 1438–1446.
 - Wang GJ, Smith L, Volkow ND, Telang F, Logan J, Tomasi D, Wong CT, Hoffman W, Jayne M, Alia-Klein N, Thanos P, Fowler JS. Decreased dopamine activity predicts relapse in methamphetamine abusers. *Mol Psychiatry.* 2011 (in press)
 - Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 969–973.
 - Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010;67(5):589–95.
 - Wingo TS, Evatt M, Scott B, Freeman A, Stacy M. Impulse control disorders arising in 3 patients treated with rotigotine. *Clin Neuropharmacol* 2009;32(2):59–62.
 - Winstanley CA, Eagle DM, Robbins TW (2006). Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. *Clin Psychol Rev* 26: 379–395.
 - Wolters ECh, van der Werf YD, van den Heuvel OA. Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *J Neurol.* 2008;255 Suppl 5:48–56.
 - Ye Z, Hammer A, Camara E, Münte TF. Pramipexole modulates the neural network of reward anticipation. *Human Brain Mapp.* 2011;32:800–11.

BIOMARKERS FOR EARLY DETECTION OF PARKINSON'S DISEASE

Werner Poewe

Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

Slowing of disease progression remains the single most important unmet need in the treatment of Parkinson's Disease (PD). However, numerous clinical trials over the past 20 years failed or produced inconclusive results. Reasons for such failures include difficulties in choosing clinical endpoints, the lack of reliable biomarkers, shortcomings of animal models as well as dose finding difficulties. In addition, target populations for neuroprotective or disease-modifying trials have been those with early, clinically established PD. Recent research has provided substantial evidence that the pathology underlying PD likely begins years before the first manifestation of classical motor signs of PD. It is therefore conceivable that disease-modifying or neuroprotective interventions targeting the pre-motor phases of PD might offer greater potential for disease modification as compared to later stages. Idiopathic REM-sleep behavior disorder, hyposmia, depression, constipation have all been associated with an increased risk to later develop classical motor PD. In addition, genome-wide association studies have identified several PD risk alleles while potential proteomic markers for PD risk are currently under investigation. Imaging may be another tool to identify at-risk populations for PD, either via preclinical abnormalities in functional dopaminergic imaging using dopamine transporter SPECT or PD susceptibility via transcranial ultrasound of the midbrain. A recent, population-based, prospective study has shown a highly significantly increased risk to develop PD in healthy subjects showing midbrain hyperechogenicity on transcranial ultrasound. There is emerging evidence that a combination of markers may be able to define at-risk populations for PD who could be entered into future "neuropreventive" trials.

DBS EFFECT ON BEHAVIOR AND COGNITION

Andres M. Lozano

Professor and Chairman, Dan Family Chair in Neurosurgery

RR Tasker Chair in Functional Neurosurgery

Canada Research Chair in Neurosciences

University of Toronto, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario Canada

The technique of Deep Brain Stimulation (DBS) offers the possibility of intervening within discrete circuits in the brain to modulate their activity. Over 90,000 patients with Parkinson's disease have had DBS. With the striking results achievable in patients with Parkinson's disease on motor symptoms, the possibility of tackling non-motor symptoms in PD and disturbances in other neurologic and psychiatric patients with disorders of mood and cognition are being examined.

There are recent developments in using DBS to treat patients with severe depression by modulating the activity in mood circuits and there are also initiatives to treat cognitive disorders including Alzheimer's disease by modulating the activity of cognitive circuits. In addition, there are some advances made in the biology of DBS looking at what are the cellular molecular responses and the discovery that DBS could be also used to drive intrinsic neurogenesis in the brain. These developments promise to open interesting new possibilities in the therapeutics of Parkinson's disease and other neurologic and psychiatric disorders.