

UTILIZZO DEL NEUROIMAGING NELLA DIAGNOSI PRECOCE E CORRELATI CON LE FUNZIONI MOTORIE

Roberto Ceravolo, Daniela Frosini

Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

La diagnosi definitiva di malattia di Parkinson (MP) richiede la dimostrazione istologica dei corpi di Lewy intraneuronali nella pars compacta della sostanza nera che è ovviamente impraticabile durante la vita. La deplezione delle proiezioni nigrostriatali che caratterizza la MP è associata con la riduzione della dopamina striatale a carico principalmente del putamen posteriore. Gli studi clinico-patologici suggeriscono che quando la diagnosi clinica di MP viene fatta in accordo con criteri universalmente adottati ed accettati¹ c'è una concordanza del 90% tra la clinica ed il riscontro dei corpi di Lewy. Nella MP precoce l'espressione piena e conclamata della triade di sintomi e segni (tremore di riposo, bradicinesia e rigidità) può non essere ancora presente. La diagnosi differenziale include il tremore essenziale e distonico o i parkinsonismi iatrogeni, tutte condizioni non associate con degenerazione nigrale. In aggiunta esistono parkinsonismi atipici associati con deficit di dopamina striatale ma con substrato patologico differente come l'Atrofia Multisistemica, la Paralisi Soprannucleare Progressiva, e la Degenerazione Cortico-Basale. L'accuratezza diagnostica in queste condizioni migliora con la progressione di malattia poiché col tempo questi elementi clinici atipici tendono a divenire più evidenti, mentre nelle fasi precoci di malattia può essere difficile distinguerle dalla MP solo su base clinica. In definitiva la diagnosi precoce di MP può essere molto difficile se basata solo sui criteri clinici, e d'altra parte, è sempre più emergente la necessità di standardizzare metodiche di imaging multimodali di supporto ad una diagnosi precoce o addirittura preclinica nella speranza di efficaci trattamenti neuroprotettivi.

IMAGING DELLA SOSTANZA NERA

RM

La RM convenzionale T1 e T2 pesata mostra una normale struttura nigrale nella MP e perciò non risulta di ausilio diagnostico. Anche gli studi di RM volumetrica T1-pesati non hanno rivelato una riduzione del volume nigrale in MP, probabilmente anche a causa della difficoltà di distinguere esattamente i confini della sostanza nera pars compacta². Ovviamente in una fase precoce di malattia, rimane indubbio il valore diagnostico di un esame RM convenzionale allo scopo di escludere lesioni strutturali³. Un rinnovato interesse riguardo alla possibilità di individuare elementi in RM potenzialmente predittori positivi di MP precoce deriva dai risultati ottenuti mediante applicazione di nuovi approcci metodologici come l'inversion recovery con cui sono state dimostrate alterazioni nigrali nei pazienti con iniziale MP rispetto ai controlli, ma tale approccio appare troppo complicato ed attualmente non sensibile abbastanza da essere di valore diagnostico^{4,5,6}. Un potenziale vantaggio deriva dall'uso di tensori di diffusione per la determinazione dell'anisotropia frazionata all'interno della nigra. In uno studio recente è stata riportata una riduzione

dei valori di anisotropia frazionata in un gruppo di MP iniziale rispetto a controlli sani omogenei per sesso ed età all'interno della sostanza nera con la massima differenza a carico della parte caudale di essa⁷. Tali evidenze sono in accordo con i dati post-mortem che mostrano una più grande deplezione neuronale nella nigra ventro-caudale che nella porzione rostrale, e se tali dati verranno replicati su larghe popolazioni certamente confermeranno il potenziale ruolo diagnostico del tensore di diffusione nella MP precoce.

Ecografia transcranica

Molti lavori hanno riportato incremento di ecogenicità nella sostanza nera in MP e diversi autori hanno ipotizzato che questo indice sia specifico per MP⁸, ma più precisamente è un marcatore di predisposizione alla malattia visto che l'iperecogenicità è stata dimostrata anche in familiari di pazienti con MP ed in portatori asintomatici di mutazioni genetiche per Parkinson monogenico⁹. L'anomala ecogenicità a livello nigrale può corrispondere ad una disfunzione dopaminergica nigro-striatale, come dimostrato in un recente studio PET¹⁰, tuttavia il rilievo che tale alterazione nigrale può essere presente in pazienti con Tremore Essenziale, che la sua estensione non correla con la gravità di malattia e che tende a rimanere immodificata con la progressione di malattia¹¹, rende ancora da chiarire il reale ruolo di questa variazione morfologica nella diagnosi precoce di MP.

IMAGING DELLA FUNZIONE DOPAMINERGICA

Funzione pre-sinaptica

Esistono tre differenti approcci per lo studio dell'integrità delle proiezioni dopaminergiche¹². Il trasportatore monoaminergico vescicolare tipo 2 (VMAT2) viene visualizzato mediante 11C-diidrotetabenazina (DTBZ) ed è espresso da tutti i neuroni monoaminergici. Il trasportatore della dopamina (DAT) è selettivamente espresso dai neuroni dopaminergici, la cui espressione stimabile in vivo, sia mediante SPECT che PET, soggetta a modificazioni da parte di numerosi fenomeni farmacologici e malattia-dipendenti, è solitamente ridotta nelle fasi precoci di malattia. La Fluorodopa è captata dai neuroni dopaminergici e poiché convertita ad opera della decarbossilasi degli amminoacidi aromatici in Fluoro-dopamina è un indice diretto dell'attività di questo enzima ed inoltre, poiché con la progressione di malattia, si osserva una fuoriuscita dal terminale neuronale dei metaboliti radioattivi della fluorodopamina, può essere studiato il turnover della dopamina, solitamente aumentato nella MP precoce o iniziale. In generale i pazienti con emiparkinson precoce mostrano una funzione del terminale dopaminergico bilateralmente compromessa a livello putaminale, specie a carico del putamen posteriore, mentre la testa del caudato e la funzione striatale ventrale sono relativamente risparmiati^{13,14}. Il parkinsonismo clinicamente evidente compare quando si ha la perdita di almeno il 40-50% della funzione del terminale dopaminergico del putamen posteriore^{15,16}. L'evidenza della disfunzione nigro-striatale dopaminergica è il marcatore biochimico in vivo delle forme di parkinsonismo degenerativo, consentendo di escludere tutte le forme di pseudo-parkinsonismo come il Tremore Essenziale ivi incluso il tremore distonico, il parkinsonismo psicogeno o iatrogeno e le distonie dopa-responsive. Lo

studio del DAT e la misura indiretta della funzione dopaminergica nigro-striatale che ne deriva appare estremamente utile nel work-up diagnostico di tutti i casi di parkinsonismo specie se dubbi o atipici. Peraltro in recenti studi è stato dimostrato che la dimostrazione di una disfunzione nigro-striatale è il più importante predittore per la possibile conversione a MP di casi di tremori isolati le cui caratteristiche cliniche non consentono di porre una diagnosi differenziale al basale¹⁷. Numerosi studi sia con F-dopa PET che con DAT SPECT condotti su soggetti a rischio di sviluppare MP (portatori asintomatici di mutazioni genetiche per Parkinson monogenici, anziani iposmici, o soggetti affetti da RBD) corredati da adeguati follow-up clinici hanno inconfutabilmente dimostrato la capacità dell'indagine della funzionalità del sistema dopaminergico nigro-striatale di rivelare casi di MP in una fase pre-clinica^{18,19,20}.

Funzione post-sinaptica

I recettori dopaminergici post-sinaptici possono essere studiati con numerosi traccianti sia per D1 che per D2, tuttavia la loro espressione può essere influenzata dall'età²¹, non sono tipicamente alterati in MP tipico²², sebbene teoricamente si dovrebbe osservare una tendenza all'up-regulation indotta dal deficit dopaminergico, e la loro utilità nel riconoscimento di malattia in fase precoce è nulla o trascurabile anche perché il legame dei traccianti specifici con il loro target è influenzato dalla disponibilità di dopamina sinaptica^{23,24}. Questa competizione sinaptica è viceversa alla base degli studi con ligandi dei D2 recettori disegnati proprio per stimare il rilascio di dopamina sinaptica in risposta ad una ampia varietà di stimoli farmacologici, fisici o comportamentali, noti o supposti indurre liberazione dopaminergica²⁵.

ATTIVITÀ FUNZIONALE, RETI METABOLICHE E CONNETTIVITÀ

La PET-FDG può essere usata per valutare i livelli del metabolismo del glucosio cerebrale a riposo. I livelli assoluti nello striato di pazienti con MP in fase iniziale, senza complicanze, sono nella norma²⁶. Tuttavia, mediante una complessa analisi, è possibile rivelare un profilo metabolico caratterizzato da aumento del consumo di glucosio nei nuclei della base e nei talami, e ridotto nella corteccia supplementare motoria, premotoria e parietale²⁷. Tale pattern presente fin dalle fasi precoci di malattia può essere utile per la diagnosi differenziale rispetto ai parkinsonismi atipici, caratterizzati da pattern metabolici molto diversi, ed è dotato di una discreta sensibilità anche per il monitoraggio della progressione di malattia²⁸. Un'area di interesse emergente è rappresentata dall'applicazione di RM funzionale di riposo per la valutazione della connettività. In soggetti MP senza terapia la connettività è risultata ridotta nell'area supplementare motoria, corteccia prefrontale dorso-laterale e putamen sinistro, mentre è risultata aumentata nel cervelletto sinistro, corteccia primaria motoria sinistra e corteccia parietale. Tali alterazioni erano almeno parzialmente corrette dalla terapia²⁹. La RM funzionale può essere utilizzata ovviamente anche per lo studio dei pattern di attivazione durante l'esecuzione di task motori o cognitivi. Uno studio di questo tipo è stato recentemente eseguito in 20 pazienti con de novo MP e 11 controlli sani con un task motorio semplice

consistente di un movimento della mano destra continuo, monitorato on-line con un dispositivo apposto per la misura della forza e della frequenza del movimento³⁰. I pazienti con MP, rispetto ai controlli, hanno mostrato aree di significativa minore attivazione in relazione all'atto motorio nella corteccia sensorio motoria primaria sinistra (SM1) e nel cervelletto, e una più alta attivazione nella corteccia temporo-parietale sinistra e nella SM1 destra. Peraltro nei pazienti MP la gravità di malattia valutata mediante scala di Hoehn e Yahr correlava significativamente con l'attivazione della SM1 sinistra, dell'area supplementare motoria, del cingolo bilateralmente suggerendo che questo pattern misto di coesistente attivazione-deattivazione corticale in MP de novo riflette verosimilmente la coesistenza di deafferentazione corticale e fenomeni compensatori

CORRELAZIONE IN VIVO TRA IMAGING FUNZIONALE E FUNZIONI MOTORIE E NON

Molti studi hanno dimostrato che i livelli di captazione putaminale di F-dopa e la densità del DAT correlano inversamente e molto strettamente con la rigidità e la bradicinesia ma non con la gravità del tremore^{31,32,33}. Queste evidenze sembrano suggerire che il tremore parkinsoniano non è una diretta conseguenza della degenerazione nigro-striatale. Tuttavia è da considerare che il grado di degenerazione delle fibre dopaminergiche può essere tempo e malattia correlato, poiché all'inizio di malattia la captazione di F-dopa a livello del globo pallido interno può essere aumentato di oltre il 50%³⁴, mentre con la progressione di malattia l'accumulo pallidale di tracciante può diminuire fino a divenire sub-normale, come risultato di meccanismi compensatori di aumentato turnover della dopamina. Del tutto recentemente il riscontro di più bassi valori pallidali di densità del DAT in pazienti MP con tremore rispetto a pazienti senza tremore ha fatto supporre che il globo pallido interno possa essere il driver del tremore parkinsoniano³⁵ ma tale dato necessita di conferme. La depressione colpisce circa il 40-50% di pazienti affetti da MP e può precedere di molti anni i sintomi motori. È da lungo tempo ritenuto che la depressione in MP sia correlata ad un'alterata trasmissione monoaminergica ma dirette evidenze di questo sono limitate, ed in vivo è stato dimostrato che la captazione del ligando CTI-32 specifico per il trasportatore comune della dopamina e noradrenalina è ridotta a livello di talamo, striato ventrale, locus coeruleus ed amigdala in pazienti con MP depressi rispetto a quelli non depressi³⁶. D'altro canto bisogna riconoscere che ad oggi l'imaging funzionale ha fallito nel dimostrare l'esistenza di una correlazione tra disfunzione serotoninergica e depressione in MP. Fino al 15% dei pazienti MP possono sviluppare alcune forme di disordini del controllo degli impulsi con uno spettro fenotipico molto ampio. Usando PET con raclopride, ligando dei recettori D2 e lo stimolo farmacologico rappresentato dalla levodopa, è stato dimostrato che i pazienti con tali complicanze psichiche hanno un marcato aumento di rilascio di dopamina al livello dello striato ventrale rispetto a pazienti con MP senza questi disordini comportamentali³⁷. Con un simile approccio (stimolo rappresentato da un task che simulasse un gioco d'azzardo patologico) è stato riportato che soggetti MP con gioco d'azzardo rispetto a quelli senza tale disturbo presentavano un più grande

rilascio di dopamina nello striato ventrale durante l'esecuzione del task³⁸. Un simile protocollo di studio con fMRI ed un paradigma sperimentale mediante blocchi costituiti da stimoli visivi inducenti la voglia del gioco (gratta e vinci) alternati a stimoli visivi neutri e periodi di riposo ha dimostrato, nei soggetti con MP e gioco d'azzardo, rispetto ai pazienti MP senza discontrollo degli impulsi, diverse aree di iperattivazione nella corteccia cingolata bilaterale anteriore, nel giro frontale superiore ed inferiore, nel precuneus, lobulo parietale inferiore destro, e nello striato ventrale³⁹. L'iperattivazione della corteccia cingolata e della striato ventrale nei soggetti con MP e discontrollo degli impulsi dopo uno stimolo di "craving" è simile a quanto osservato in soggetti tossicodipendenti mentre l'attivazione delle strutture parietali è legato alla funzione del circuito che guida l'attenzione.

CONCLUSIONI

Variazioni strutturali nella sostanza nera di soggetti con MP può essere dimostrata anche in fase precoce sia con ecografia transcranica che con RM con tensore di diffusione, tuttavia il significato dell'iperecogenicità dovrà essere meglio compreso ed attualmente deve essere considerato solo un indice di suscettibilità allo sviluppo di MP. La stima della funzione del terminale dopaminergico mediante PET e SPECT rivela la deplezione dopaminergica sia nelle fasi precoci che in fase pre-sintomatica di MP e parkinsonismi atipici. Il deficit striatale dopaminergico correla con bradicinesia e rigidità ma non con tremore, e costituisce un potenziale indice per il monitoraggio della progressione di malattia. Gli studi di connettività e di attivazione consentono di rivelare precoci alterazioni e fenomeni compensatori nella MP iniziale utili per la comprensione della fisiopatologia ma di scarso ausilio per scopi diagnostici.

BIBLIOGRAFIA

1. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497-1499.
2. Hutchinson M, Raff U. Structural changes of the substantia nigra in Parkinson's disease as revealed by MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 697-701.
3. Frosini D, Ceravolo R, Rossi C, et al. Bilateral thalamic glioma presenting with parkinsonism. *Mov Disord*. 2009 Oct 30;24(14):2168-9.
4. Hu MT, White SJ, Herlihy AH, et al. A comparison of 18F-Dopa PET and inversion recovery MRI in the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56: 1195-1200.
5. Minati L, Grisoli M, Carella F, et al. Imaging degeneration of the substantia nigra in Parkinson's disease with inversion recovery MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 309-313.
6. Michaeli S, Oz G, Sorce DJ et al. Assessment of brain iron and neuronal integrity in patients with Parkinson disease using novel MRI contrasts. *MovDisord* 2007; 22: 334-340.
7. Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72: 1378-1384.
8. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001; 248: 684-689.
9. Schweitzer KJ, Brussel T, Leitner P, et al. Transcranial ultrasound in different monogenic subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol* 2007; 254: 613-616.
10. Berg D, Roggendorf W, Schroder U et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increase iron content and marker for susceptibility to nigro-striatal injury. *ArchNeurol* 2002; 59: 999-1005.
11. Berg D, Merz B, Reiners K, et al. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson disease. *Mov Disord* 2005; 20: 383-385.
12. Brooks DJ, Frey KA, Marek KL, et al. Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease. *Exp neurol* 2003; 184: S68-S79.

13. Sawle GV, Playford ED, Brooks DJ, et al. Asymmetrical presynaptic and postsynaptic changes in the striatal dopamine projection in dopa-naïve parkinsonism: diagnostic implications of the D2 receptor status. *Brain* 1993; 116: 853-867.
14. Marek KL, Seybil JP, Zoghbi SS et al. 1123-beta-CIT SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 231-237.
15. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. Clinical and F-Dopa PET findings in early Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 597-600.
16. Marek KL, Innis R, Van Dyck C et al. 123I-betaCIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001; 57: 2089-2094.
17. Ceravolo R, Antonini A, Volterrani D, et al. Predictive value of nigrostriatal dysfunction in isolated tremor: a clinical and SPECT study. *Mov Disord.* 2008 Oct 30;23(14):2049-54.
18. Piccini P, Morrisk PK, Turjanski N et al. Dopaminergic function in familial Parkinson disease: a clinical and F-dopa PET study. *Ann neurol* 1997; 41: 222-229.
19. Khan NL, Scherfler C, Graham E et al. Dopaminergic dysfunction in unrelated, asymptomatic carriers of a single parkin mutation. *Neurology* 2005; 64: 134-136.
20. Adams JR, van Netten H, Schulzer M et al. PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson disease and evidence for presymptomatic compensation. *Brain* 2005; 128: 2777-2785.
21. Wang Y, Chan GL, Holden JE et al. Age-dependent decline of dopamine D1 receptors in human brain: a PET study. *Synapse* 1998; 30: 56-61.
22. Shinotoh H, Inoue O, Hirayama K et al. Dopamine D1 receptors in Parkinson disease and striatonigral degeneration: a positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 467-472.
23. Seeman P, Guan HC, Niznik HB. Endogenous dopamine lowers the dopamine D2 receptor density as measured by 3H raclopride: implications for positron emission tomography of the human brain. *Synapse* 1989; 3: 96-97.
24. Laruelle M. Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition technique: a critical review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 423-451.
25. Piccini P, Brooks DJ, Bjorklund A et al. Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient. *Nat Neuroscience* 1999; 2: 1137-1140.
26. Brooks DJ. Functional imaging in relation to parkinsonian syndromes. *J Neurol Sci* 1993; 115: 1-17.
27. Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V et al. The metabolic topography of parkinsonism. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 783-801.
28. Feigin A, Fukuda M, Dhawan V et al. Metabolic correlates of levodopa response in Parkinson disease. *Neurology* 2001; 57: 2083-2088.
29. Wu T, Wang L, Chen Y et al. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson disease. *Neurosci Lett* 2009; 460: 6-10.
30. Tessa C, Lucetti C, Diciotti S. et al. Decreased and increased cortical activation coexist in de novo Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2010; 224(1):299-306.
31. Vingerhoets FJG, Schulzer M, Calne DB, SnowBJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigro-striatal lesion? *Ann Neurol* 1997; 41: 58-64.
32. Benamer HTS, Patterson J, Wyper DJ et al. Correlation of Parkinson disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000; 15: 692-698.
33. Seybil JP, Marek KL, Quinlan D et al. Decreased single-photon emission computed tomographic 123I-beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 589-598.
34. Whome AL, Moore RY, Piccini PP, Brooks DJ. Plasticity in the nigro pallidal pathway in Parkinson's disease: an 18F-dopa PET study. *Ann Neurol* 2003; 53: 206-213.
35. Helmich RC, Janssen MJ, Oyen WJ, Bloem BR, Toni I. Pallidal dysfunction drives a cerebellar thalamic circuit into Parkinson tremor. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):269-81.
36. Remy P, Doder M, Lees AJ, Turjanski N, Brooks DJ. Depression in Parkinson disease: loss of dopamine and noradrenergic innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314-1322
37. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006; 59: 852-858.
38. Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a 11C-raclopride PET study. *Brain* 2009; 132: 1376-1385.
39. Frosini D, Pesaresi I, Cosottini M. et al. Parkinson's disease and pathological gambling: results from a functional MRI study. *Mov Disord.* 2010 30;25(14):2449-53.

LA RISONANZA MAGNETICA MORFO-STRUTTURALE E FUNZIONALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Umberto Sabatini

Dipartimento di Radiologia, IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma

Il parallelo sviluppo delle conoscenze relative alla fisiopatologia delle malattie degenerative del sistema nervoso e, dall'altro, della tecnologia relativa alle neuroimmagini ha indotto, nel corso degli ultimi anni, un cambiamento negli obiettivi della ricerca dedicata a queste malattie. È noto come queste malattie, nonostante la loro complessità ed eterogeneità, condividano un comune fenomeno patogenetico caratterizzato dalla lenta e progressiva perdita neuronale ed assonodendritica, spesso ad inizio focale, che si estende ad altre aree e circuiti neurali strutturalmente e/o funzionalmente connessi, e che precede di anni l'inizio della sintomatologia clinica caratteristica della malattia. Esiste, pertanto, una fase della malattia definita "preclinica" nel corso della quale la perdita neuronale ed i fenomeni ad essa connessi progrediscono lentamente, associati a meccanismi di plasticità neuronale ed assonodendritica ad azione "compensatoria", fino al raggiungimento di un livello soglia, oltre il quale segue la fase "clinica" di esordio della sintomatologia. Si è cercato, pertanto, di definire i progressivi cambiamenti tissutali macro e microstrutturali (perdita cellulare ed assonodendritica, depositi intra e/o extracellulari, componenti minerali) che caratterizzano alcune malattie degenerative, quali ad esempio la malattia di Parkinson, e classificarli in diversi e progressivi stages di malattia. Secondo la classificazione di Braak et al.¹ nella malattia di Parkinson il processo degenerativo si articolerebbe in 6 stages caratterizzati dall'iniziale (stage 1) perdita neuronale a livello dei nuclei del IX e X nervi cranici e della reticolare, in sede bulbare, alla successiva estensione in sede pontina con ulteriore coinvolgimento dalla sostanza reticolare al nucleo coeruleus, al complesso subcoeruleus ed ai nuclei del rafe (stage 2), coinvolgimento del mesencefalo e della sostanza nera, pars compacta (stage 3) ed infine negli ultimi tre stadi, la progressiva estensione alle aree corticali. Questa classificazione terrebbe, pertanto conto, anche dei sintomi "non-motori" della sintomatologia parkinsoniana oltre a quelli tipicamente "motori", caratteristici della malattia. Inoltre, mostrerebbe il coinvolgimento strutturale e funzionale, globale e progressivo di numerose strutture encefaliche che, con andamento caudo-craniale, si estende dal tronco encefalo ai gangli della base ed alla corteccia. Lo studio dell'insieme dei fenomeni patologici, indotti dalla malattia di Parkinson, necessita, pertanto, di una valutazione globale, strutturale e funzionale, delle strutture encefaliche, corticali e sottocorticali coinvolte dalla malattia, allo scopo di individuare, sia in fase precoce che avanzata, i potenziali markers biologici caratteristici della patologia.

Nell'ambito delle neuroimmagini, l'avanzamento tecnologico attualmente raggiunto ha permesso lo sviluppo di nuove apparecchiature, sia nell'ambito delle tecniche ad emissione (SPECT, PET), che di risonanza magnetica (RM). Nel campo delle tecniche ad emissione sono stati sviluppati nuovi traccianti, ad esempio per lo studio di recettori o di caratteristiche tissutali specifiche quali i depositi di amiloide. Per quanto riguarda la RM, sono stati introdotti sul mercato tomografi ad alto campo magnetico (3T, 7T), dotati di bobine multicanali e gradienti più elevati. Tali apparecchiature permettono, in un'unica sessione, l'esecuzione di esami RM con tecniche convenzionali, per lo studio clinico, e l'utilizzo delle tecniche avanzate, soprattutto nell'ambito della ricerca, quali ad esempio, lo studio del tensore di diffusione (DTI), la risonanza funzionale (fMRI), la rilassometria T2*, la spettroscopia. Alcune delle tecniche avanzate

permettono di ottenere dei parametri quantitativi sia in termini macrostrutturale che microstrutturale. Tra i parametri ad oggi misurabili ricordiamo rispettivamente il volume tissutale (sostanza grigia e bianca), lo spessore corticale, la diffusività media (MD), l'anisotropia frazionata (FA) ed il valore del T2* o del suo inverso R2* (1/T2*). Con il termine di RM multimodale, viene pertanto indicato lo studio di più parametri misurabili in termini quantitativi. Lo studio RM multimodale offre, pertanto, la possibilità di una valutazione globale e quantitativa delle alterazioni macro e microstrutturali indotte dal processo patologico degenerativo. In particolare, il volume tissutale e lo spessore corticale, ottenuti mediante sequenze volumetriche pesate in T1, sono indici di atrofia ed indicano in modo quantitativo la perdita tissutale della sostanza grigia e bianca; la MD, parametro ottenuto mediante l'acquisizione del tensore di diffusione, attraverso la valutazione dei movimenti delle molecole d'acqua nel tessuto, fornisce indicazioni relative all'organizzazione microstrutturale (distribuzione dei corpi cellulari, prolungamenti assionali e dendritici); un aumento della MD è, quindi, indicativo di un'alterazione della struttura tissutale caratterizzata dalla perdita cellulare ed assono-dendritica: l'anisotropia frazionata fornisce informazioni sull'orientamento delle componenti tissutali ed è in particolare un indice di direzionalità delle fibre; una riduzione della FA è indicativo di una perdita dell'orientamento delle fibre; il T2* valuta i depositi minerali ed in particolare i derivati del ferro nel contesto dell'encefalo; tali depositi, che aumentano con l'invecchiamento fisiologico, soprattutto a livello dei gangli della base, sono indicatori di perdita neuronale. L'insieme di tali parametri, acquisiti in una singola sessione di esame, fornisce quindi una valutazione generale e quantitativa della caratteristiche delle strutture in esame. Lo studio di risonanza funzionale (fMRI), misura le variazioni di ossigenazione dell'emoglobina nel corso di specifiche prove di "attivazione". Tali variazioni generano, in RM, nel corso di specifiche funzioni (attività motoria, visiva, ecc.), un aumento focale dell'intensità di segnale espressione di incremento dell'attività neuronale regionale. Questo incremento del segnale permette l'identificazione di aree e circuiti cerebrali che risultano implicati nella funzione in esame. La tecnica fMRI, sulla base delle sue caratteristiche, rappresenta la tecnica d'elezione per lo studio dei meccanismi di plasticità cerebrale implicati nella patologia degenerativa encefalica. Ad oggi, nell'ambito di tale patologia, sono stati ipotizzati due principali fenomeni di riorganizzazione funzionale: il fenomeno detto di "estensione" delle aree corticali primarie (implicate nella specifica funzione) caratterizzato da un maggiore reclutamento neuronale; il secondo fenomeno, detto di azione vicariante, è caratterizzato dall'intervento di altre aree corticali o sotto-corticali che rientrano, in condizioni fisiologiche, nel circuito specifico. Accanto a tali fenomeni, altri sistemi neuronali, principalmente di tipo sensoriale (sistema visivo, acustico, ecc.), sembrano intervenire mediante un'azione "modulatoria" a compenso del progressivo deficit funzionale. Mediante fMRI, nella fase precoce della patologia è già possibile evidenziare quei meccanismi di plasticità cerebrale tipici della malattia di Parkinson. La definizione del quadro di imaging macro e micro-strutturale, associata alla valutazione funzionale, dell'intero encefalo, permetterebbe nella malattia di Parkinson una valutazione globale dei cambiamenti indotti dalla patologia, sia in una fase precoce che avanzata della malattia.

MALATTIA DI PARKINSON ED IMAGING MULTIMODALE IN RM

L'utilizzo di questa tecnica di acquisizione è stato di recente introdotto allo scopo di individuare le alterazioni macro e microstrutturali in un gruppo di pazienti affetti dalla malattia di Parkinson in fase precoce. L'utilizzo di parametri multipli nell'acquisizione

RM in questa patologia, nasce dalla letteratura scientifica che ha mostrato numerose limitazioni nell'utilizzo di parametri singoli di valutazione con scarsa capacità nel differenziare soggetti sani da pazienti parkinsoniani nei primi anni di malattia. In uno studio recente² è stato infatti dimostrato come l'utilizzo di questa tecnica possa differenziare i due gruppi esaminati. In questo studio, la misura multimodale del volume, della MD e della FA, e del T2*, a livello delle strutture sottocorticali (gangli della base e sostanza nera) ha permesso di individuare la combinazione di parametri maggiormente significativa nell'individuare i pazienti parkinsoniani. In particolare, mediante una regressione logistica, gli autori mostravano come la combinazione della misura del T2* e della FA a livello della sostanza nera, della MD a livello dei nuclei putamen e caudato, fossero capaci di differenziare la popolazione dei pazienti affetti dal gruppo dei controlli sani con valori di accuratezza superiori al 95%. I valori di ciascun parametro, considerato singolarmente, raggiungevano un potere discriminatorio di circa 83%.

MALATTIA DI PARKINSON E fMRI

In generale, dalla letteratura, la tecnica fMRI è stata utilizzata nella malattia di Parkinson allo scopo di studiare i meccanismi fisiopatologici della malattia, individuare le alterazioni funzionali e la presenza dei meccanismi di plasticità. I pazienti sono stati sottoposti all'acquisizione RM nel corso di prove motorie, semplici o complesse, in grado di attivare le aree motorie corticali e sotto-corticali. Gli studi hanno mostrato come la degenerazione nigro-striatale induca una deafferentazione funzionale a livello delle aree corticali, deputate al controllo motorio. In particolare, l'area supplementare motoria (SMA), sia nei soggetti "de novo"³ che nei pazienti affetti della malattia⁴, mostra una riduzione della sua attività funzionale, fenomeno reversibile, in quanto regredisce dopo terapia dopaminergica. Le aree sensori-motorie, funzionalmente connesse alla SMA, si presentano anch'esse ipoattive nei soggetti "de novo", mentre in altri studi, mostrano un'iperattività funzionale nei pazienti con malattia manifesta. L'attività funzionale cerebellare sembra partecipare in maniera inversa a quella della SMA, in quanto ad un'ipoattività della prima corrisponde un'iperattività del secondo, fenomeni che si invertono dopo opportuna terapia dopaminergica⁵. Ulteriori aree corticali implicate nel circuito motorio, quali ad esempio le aree parietali ed il cingolo anteriore, assumono una condizione di iperattività nei soggetti parkinsoniani nei primi anni di malattia⁴.

L'insieme dei dati funzionali, ottenuti con la tecnica fMRI, indicano un cambiamento globale del circuito motorio, delle aree corticali e della strutture funzionalmente connesse, quale risposta di adattamento e compenso alla disfunzionamento dell'attività nigro-striatale.

BIBLIOGRAFIA

1. Braak H et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease *Neurobiology of Aging*, 24, 197-211, 2003
2. Pèran et al: Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature, *Brain* 133 (11), 3423-3433, 2010.
3. Spraker M et al, Basal ganglia hypoactivity during grip force in drug naïve parkinson's disease, *Human Brain Mapping*, 31 (12), 1928-1941, 2010
4. Sabatini U et al, Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study, *Brain*, 123 (2), 394-403, 2000
5. Rascol O et al, The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients *Brain*, 120, 103-110, 1997

CASI CLINICI NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Giovanni Rizzo

Dipartimento Scienze Neurologiche, Università di Bologna

Una serie di casi clinici permette di fare una panoramica sull'utilità della Risonanza Magnetica nell'iter clinico delle sindromi parkinsoniane.

A dispetto dei criteri clinici internazionali proposti per la malattia di Parkinson idiopatica (PD) e per i diversi tipi di parkinsonismo atipico, l'accuratezza della diagnosi differenziale clinica fra queste forme rimane ancora sub-ottimale, soprattutto nelle fasi precoci di malattia. Un importante ausilio diagnostico è rappresentato sicuramente dalla Risonanza Magnetica per immagini (RM), utile non solo nel differenziare i parkinsonismi degenerativi da quelli sintomatici, ma anche per distinguere le varie forme di parkinsonismo primitivo (Savoiano et al., 1994; Yekhelef et al., 2003).

PARKINSONISMI PRIMARI

Non sono visibili di solito alterazioni RM nella malattia di Parkinson. Nell'atrofia sistemica multipla (MSA) reperti piuttosto specifici sono considerati l'atrofia e l'alterazione di segnale nel putamen e nelle strutture infratentoriali (ponte: "segno della croce" o "hot cross bun sign"; peduncoli cerebellari medi, PCM). Più caratteristici della paralisi sopranucleare progressiva (PSP) sono l'atrofia del mesencefalo ("segno del colibrì o del pinguino") con allargamento del terzo ventricolo e atrofia del tegmento, l'aumento di segnale del mesencefalo, l'atrofia del lobo frontale e temporale e l'atrofia dei peduncoli cerebellari superiori (PCS). Nella degenerazione corticobasale (CBD), invece, vi è un maggiore riscontro di atrofia corticale, specialmente fronto-parietale, che di solito appare asimmetrica, associata ad atrofia del corpo calloso, ipointensità putaminale ed iperintensità nella corteccia motoria o nella sostanza bianca sottocorticale in T2. Tutti questi reperti, però, si dimostrano sufficientemente specifici ma non abbastanza sensibili, soprattutto nelle fasi di malattia più precoci (Savoiano et al., 1994; Yekhelef et al., 2003).

Nel tentativo di aumentare ulteriormente la sensibilità diagnostica della RM si stanno utilizzando sempre di più delle metodiche avanzate che comprendono le metodiche morfometriche, le sequenze pesate in diffusione (diffusion-weighted imaging, DWI, o diffusion tensor imaging, DTI), le sequenze pesate sul trasferimento di magnetizzazione (MTI), la spettroscopia del protone (H^1 -MRS) e varie sequenze sensibili al contenuto di ferro cerebrale (dato che il ferro influenza in maniera importante T2, T2* e T2', R2, R2* e R2' e la fase degli spin).

Quelle che fra tutte sembrano avere un maggior riscontro applicativo sono la morfometria e la DWI/DTI. Con la prima si vanno a calcolare direttamente le aree del mesencefalo e dei PCS, che appaiono ridotte nella PSP, o le aree del ponte e dei PCM, ridotte nella MSA. Un'ulteriore possibilità è quella di utilizzare dei rapporti, come quello tra area del mesencefalo e area del ponte, e di indici, come l'indice parkinsoniano che moltiplica il rapporto ponte/mesencefalo con il rapporto PCM/PCS. Ciò permette una discriminazione più accurata tra PSP, in cui il rapporto mesencefalo/ponte è ridotto e

l'indice parkinsoniano è aumentato, e gli altri parkinsonismi (Kato et al., 2003; Oba et al., 2005; Nicoletti et al., 2006; Quattrone et al., 2008).

Per quanto riguarda la DWI/DTI, numerosi studi hanno evidenziato un aumento del coefficiente di diffusione apparente (ADC) nel pallido, nel caudato e soprattutto nel putamen, di pazienti con MSA, PSP e CBD rispetto ai pazienti con PD (Schocke et al., 2002; Seppi et al., 2003; Nicoletti et al., 2006, Rizzo et al., 2008). Tuttavia, l'aumento di ADC nei gangli della base non discrimina i parkinsonismi atipici tra di loro, cosa che si può ottenere andando ad evidenziare le alterazioni a carico di strutture extra-striatali più specificamente coinvolte nelle differenti malattie. Nei pazienti con MSA, infatti, si rileva un aumento dell'ADC a carico dei peduncoli cerebellari medi, sia nei pazienti con la forma parkinsoniana (MSA-P) che in quelli con la forma cerebellare (MSA-C) (Nicoletti et al., 2006), mentre nei pazienti con PSP un aumento dei valori di ADC è evidenziabile a livello dei peduncoli cerebellari superiori (Nicoletti et al., 2008; Rizzo et al., 2008), rispecchiando il pattern lesionale riportato dagli studi di anatomia patologica. Utilizzando questi parametri la discriminazione fra tali malattie acquista un'elevata sensibilità e specificità. Per la diagnosi di CBD si può utilizzare uno studio con istogrammi, che permette di evidenziare il maggior interessamento corticale e sottocorticale di tale parkinsonismo rispetto agli altri (Rizzo et al., 2008). Comunque, occorre sottolineare che la diagnosi clinica e radiologica della CBD è piuttosto aleatoria a causa della bassa correlazione clinico-patologica. In vivo, infatti, è preferibile parlare di sindrome corticobasale (CBS) dal momento che sono molte le patologie che possono presentarsi con un simile fenotipo, come per esempio la PSP, la degenerazione frontotemporale, la malattia di Alzheimer, la malattia di Creutzfeldt-Jakob. Per quanto riguarda quest'ultima è però possibile fare una diagnosi praticamente certa, sempre utilizzando la DWI, dato che nelle malattie da prioni in queste sequenze è evidenziabile un'iperintensità della corteccia e dei gangli della base corrispondente ad una patologica riduzione dei valori di ADC (Lodi et al., 2008).

PARKINSONISMI SECONDARI

La Risonanza Magnetica è di grande utilità in caso di forme secondarie di parkinsonismo. Nelle forme di parkinsonismo vascolare permette di evidenziare le alterazioni ischemiche che possono essere alla base della sintomatologia (Sibon et al., 2004).

Quando una sindrome parkinsoniana rappresenta uno dei sintomi di un'intossicazione è possibile evidenziare delle alterazioni caratteristiche. Per esempio nelle intossicazioni da monossido di carbonio è possibile riscontrare una necrosi bilaterale dei nuclei pallidi (Sohn et al., 2000), o nelle intossicazioni da manganese delle caratteristiche iperintensità in T1 a livello dei gangli della base (Hauser et al., 1995).

Malattie metaboliche possono causare frequentemente dei disturbi del movimento, comprendendo, in alcuni casi, anche una sintomatologia parkinsoniana. Questo è possibile per esempio nella Malattia di Wilson dove la RM può evidenziare un aumento di segnale in T1 a livello di striato e claustrum ed in T2 a livello dei gangli della base e del tronco dell'encefalo, dove si possono ritrovare i segni del "panda gigante" e del

“cucciolo di panda” (“segno del doppio panda”) (Jacobs et al., 2003). Un altro gruppo di patologie in cui è possibile la presenza di un parkinsonismo sono le malattie associate all’accumulo di ferro (NBIA: neurodegeneration with brain iron accumulation). L’accumulo di ferro nei gangli della base provoca una ipointensità in T2 soprattutto a livello dei nuclei pallidi, al cui centro, nel caso della forme associate alla mutazione della pantotenato chinasi (PKAN), è possibile riscontrare un’iperintensità centrale dovuta alla necrosi (“segno dell’occhio di tigre”) (Hayflick et al., 2006).

Un’altra condizione metabolica che si associa ad un parkinsonismo o ad un altro tipo di disturbo del movimento è quella che coinvolge pazienti con insufficienza renale associata a diabete. In questo caso il parkinsonismo ha un esordio acuto, si associa ad una riduzione di segnale in T1 e ad un aumento in T2 dei gangli della base, che appaiono rigonfi. Sia il quadro clinico che radiologico sono reversibili, anche se è possibile che permangano dei sintomi e delle necrosi a livello dei pallidi (Wang e Cheng, 2003). Un’altra rara forma di parkinsonismo acuto reversibile, è quello di tipo infiammatorio, come quello secondario ad infezione streptococcica, anch’esso associato ad edema ed alterazioni di segnale a livello dei gangli della base. (McKee e Sussman, 2005).

Una sindrome parkinsoniana può essere una delle manifestazioni cliniche di patologie geneticamente determinate che di solito hanno un quadro clinico differente. Questo è il caso, per esempio, della malattia di Huntington, che nelle forme giovanili può presentarsi con un quadro di tipo “rigido” (variante di Westphal), in cui è evidenziabile la caratteristica atrofia della testa del caudato (Ruocco et al., 2006). Una patologia, caratterizzata di recente, è la sindrome tremore/atassia legata alla premutazione dell’X fragile (FXTAS), in cui è possibile la presenza di un franco parkinsonismo. Caratteristico di questa patologia è un ben definito aumento di segnale nelle sequenze pesate in T2 a carico dei peduncoli cerebellari medi (“segno dei PCM”) (Rizzo et al., 2006).

Infine, un gruppo di patologie legate a mutazioni del DNA mitocondriale (POLG, TWINKLE, ANT) (Luoma et al., 2004) o del DNA nucleare con ripercussioni sul metabolismo mitocondriale (OPA1) (Yu-Wai-Man et al., 2010), oltre che a sintomi caratteristici della malattia come oftalmoplegia esterna cronica progressiva o atrofia ottica, possono associarsi a delle sindromi parkinsoniane. In questi pazienti la RM per immagini evidenzia nei pallidi delle ipointensità in T2, che di solito rappresentano dei depositi di calcio e, in alcuni casi, alterazioni di tipo necrotico, iperintense in T2. Molto utile per identificarne la genesi mitocondriale è utilizzare la spettroscopia di RM del protone che può rilevare una patologica quantità di lattato a livello del liquido cefalorachidiano contenuto nei ventricoli (Saneto et al., 2008).

BIBLIOGRAFIA

- Hauser RA, Zesiewicz TA, Martinez C, Rosemurgy AS, Olanow CW. Manganese intoxication may cause neurologic dysfunction in chronic liver disease. *Ann Neurol.* 1995;45:369.
- Hayflick SJ, Hartman M, Coryell J, Gitschier J, Rowley H. Brain MRI in neurodegeneration with brain iron accumulation with and without PANK2 mutations. *Am J Neuroradiol.* 2006;27:1230-1233.
- Jacobs DA, Markowitz CE, Liebeskind DS, Galetta SL. The "double panda sign" in Wilson's disease. *Neurology.* 2003;61:969.
- Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2003;210:57-60.
- Lodi R, Parchi P, Tonon C, et al. Magnetic resonance diagnostic markers in clinically sporadic prion disease: a combined brain magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Brain.* 2009;132:2669-79.

- Luoma P, Melberg A, Rinne JO, et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet*. 2004;364:875-82.
- McKee DH, Sussman JD. Case report: severe acute Parkinsonism associated with streptococcal infection and antibasal ganglia antibodies. *Mov Disord*. 2005;20:1661-3.
- Nicoletti G, Fera F, Condino F, et al. MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease. *Radiology*. 2006;239:825-30.
- Nicoletti G, Lodi R, Condino F, et al. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2006 ;129:2679-87.
- Nicoletti G, Tonon C, Lodi R, et al. Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:2370-6.
- Oba H, Yagishita A, Terada H, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005;64:2050-5.
- Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology* 2008;246:214-21.
- Rizzo G, Martinelli P, Manners D, et al. Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain*. 2008;131:2690-700.
- Rizzo G, Pizza F, Scaglione C, et al. A case of fragile X premutation tremor/ataxia syndrome with evidence of mitochondrial dysfunction. *Mov Disord*. 2006;21:1541-2.
- Ruocco HH, Lopes-Cendes I, Laurito TL, Li LM, Cendes F. Clinical presentation of juvenile Huntington disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64:5-9.
- Saneto RP, Friedman SD, Shaw DW. Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion*. 2008;8:396-413.
- Savoiardo M, Girotti F, Strada L, Ciceri E. Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy and other parkinsonian disorders. *J Neural Transm Suppl* 1994;42:93-110.
- Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology*. 2002;58:575-80.
- Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy. *Neurology*. 2003;60:922-7.
- Sibon I, Fenelon G, Quinn NP, Tison F. Vascular parkinsonism. *J Neurol*. 2004;251:513-24.
- Sohn YH, Jeong Y, Kim HS, Im JH, Kim JS. The brain lesion responsible for parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Arch Neurol*. 2000;57:1214-8.
- Wang HC, Cheng SJ. The syndrome of acute bilateral basal ganglia lesions in diabetic uremic patients. *J Neurol*. 2003;250:948-55.
- Yekhlief F, Ballan G, Macia F, Delmer O, Sourgen C, Tison F. Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *J Neural Transm*. 2003;110:151-69.
- Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Gorman GS, et al. Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations. *Brain*. 2010;133:771-86.

APPRENDIMENTO MOTORIO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Giovanni Abbruzzese

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica - Università di Genova

INTRODUZIONE: L'APPRENDIMENTO MOTORIO

La riabilitazione motoria si basa largamente sull'assunzione che l'esercizio ripetuto e l'addestramento possano favorire un miglioramento delle capacità motorie individuali. La riabilitazione, pertanto, può essere considerata un processo di riapprendimento di specifiche "abilità" motorie finalizzato a garantire la migliore autonomia possibile dei soggetti nel fare fronte ai bisogni personali¹. L'apprendimento motorio comprende sia l'acquisizione di nuove "abilità" (nella programmazione ed esecuzione del movimento) sia l'adattamento di "abilità" già acquisite e preesistenti. Si tratta, quindi, di un processo dipendente e associato alla pratica e all'esercizio che comporta modificazioni, relativamente permanenti, del comportamento motorio. L'apprendimento motorio, infatti, è essenziale per la naturale esecuzione di movimenti complessi (camminare, parlare, scrivere, etc.) che costituiscono un momento essenziale delle attività della vita quotidiana, ma anche per calibrare accuratezza e scorrevolezza di movimenti semplici¹.

L'apprendimento motorio si sviluppa attraverso fasi temporali successive e dinamiche che comprendono differenti meccanismi di "memoria" ("*working memory*", "*short-term memory*", "*long-term memory*"): acquisizione, ritenzione consolidamento e automatizzazione. In queste fasi è variamente coinvolta l'attività di circuiti cortico-cerebellari e cortico-striatali per l'acquisizione e il consolidamento, mentre nella fase di automatizzazione lo striato è maggiormente legato all'apprendimento di sequenze motorie e il cervelletto ai compiti di adattamento^{2,3}.

Sono state identificate differenti modalità di apprendimento motorio. L'apprendimento "implicito" o "procedurale" è un processo non-dichiarativo in cui il soggetto acquisisce la conoscenza di un'informazione semplicemente attraverso l'esposizione all'informazione stessa. Il miglioramento dell'accuratezza o della velocità di esecuzione documenta l'avvenuta acquisizione motoria. L'apprendimento "esplicito" è caratterizzato, invece, da un processo attivo in cui il soggetto riceve un'istruzione, ne analizza la struttura e acquisisce la consapevolezza dell'informazione appresa. La memoria "esplicita" è stata associata con l'attività funzionale dei lobi temporali (ippocampo) e di strutture diencefaliche, ma anche con le connessioni tra i gangli della base (in particolare, caudato) e specifiche aree corticali (DLPFC, pre-SMA). Più incerta appare l'identificazione dei circuiti connessi con la memoria "implicita", ma studi d'imaging funzionale hanno documentato il coinvolgimento dello striato e delle sue connessioni corticali (DLPFC, SMA, corteccia cingolata).

Il coinvolgimento dei circuiti cortico-striatali nei meccanismi di "memoria" rende del tutto pertinente il quesito se l'apprendimento motorio sia possibile e normale nei soggetti con malattia di Parkinson (MP).

L'APPRENDIMENTO MOTORIO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Studi in modelli sperimentali di MP suggeriscono la possibile esistenza di meccanismi rigenerativi mediati dall'esercizio e dall'apprendimento⁴. Inoltre, numerose evidenze

documentano l'efficacia della riabilitazione motoria nella MP^{5,6}; tuttavia, la breve durata del beneficio (che tende a ridursi o scomparire nel tempo) pone dubbi sull'integrità dei meccanismi di apprendimento nei soggetti con MP.

I pazienti parkinsoniani sono in grado di apprendere un nuovo compito motorio o di migliorare la propria abilità con l'esercizio; tuttavia, appare incerto se la loro capacità d'apprendimento sia normale o deficitaria rispetto a quella di soggetti sani di controllo. Gli studi sulla capacità di apprendimento motorio nei pazienti con MP, infatti, hanno fornito risultati contraddittori. È stato inizialmente suggerito che i pazienti parkinsoniani dimostrino maggiori difficoltà nell'acquisizione di nuove abilità motorie o nell'uso delle informazioni utili per pre-programmare il movimento e, in generale, richiedano un maggiore esercizio^{7,8,9}. Altri studi, tuttavia, non hanno documentato significative differenze tra pazienti e controlli^{10,11}. Tali discrepanze sono in larga parte dipendenti dalle metodologie di studio utilizzate.

La maggior parte degli studi, infatti, ha analizzato l'apprendimento motorio nella MP utilizzando paradigmi di "tempo di reazione seriale" (SRT) in cui i soggetti rispondono il più rapidamente possibile alla presentazione di stimoli visivi in varie posizioni spaziali. Tali protocolli inducono un apprendimento sequenza-specifico, sostanzialmente indipendente dalla "working memory" e risultano ampiamente condizionati dalle caratteristiche cliniche della popolazione esaminata¹². Muslimovic et al.¹³ hanno evidenziato uno scadimento dell'apprendimento procedurale solo nei soggetti in fase più avanzata di malattia. Analogamente, Stephan et al.¹⁴ hanno dimostrato che i pazienti con MP richiedono più tempo nell'apprendimento e la loro *performance* è negativamente correlata alla gravità di malattia (presenza di sintomi assiali, stadio di Hoehn-Yahr, dose equivalente di levodopa), indipendentemente dalle capacità cognitive.

Tuttavia, la metodologia del SRT presenta alcuni limiti intrinseci; si basa, infatti, sulla rilevazione di un'unica misura derivante dalla somma del tempo di reazione (RT) e di quello di movimento (MT). È stato recentemente chiarito che tali tempi riflettono rispettivamente meccanismi "espliciti" (RT) e "impliciti" (MT), suggerendo che l'apprendimento di sequenze non avviene in modo indipendente dalla consapevolezza del soggetto¹⁵. È verosimile, comunque, che le modalità implicite-esplicite rappresentino un "continuum" condizionato dalla situazione sperimentale (informazioni esterne, etc.).

L'apprendimento motorio può essere studiato anche attraverso l'analisi di "arm reaching tasks" in cui al soggetto è richiesto di muovere l'arto dominante per raggiungere dei bersagli. Diversi protocolli sperimentali possono essere utilizzati, tra cui l'apprendimento visuo-motorio di sequenze con rendiconto verbale della sequenza appresa. Utilizzando quest'approccio è stato dimostrato che l'apprendimento "esplicito" è alterato nella MP, indipendentemente dal grado di compromissione motoria¹⁶. Tale alterazione riflette un deficit della "working memory" e si associa funzionalmente a una mancata attivazione dello striato¹⁷ e ad un'attivazione compensatoria del cervelletto.

Dalla meta-analisi di Nieuwboer et al.¹⁸ sugli studi "comportamentali" pur emergendo una relativa conservazione della capacità di acquisizione nei pazienti con MP si evince, tuttavia, che l'apprendimento è caratterizzato da una ridotta efficacia (maggior lentezza, incremento del *network* neurale, aumentata dipendenza dal contesto ambientale).

CONSOLIDAMENTO E RITENZIONE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Il termine “consolidamento” si riferisce ai processi di plasticità che garantiscono modificazioni permanenti della rappresentazione neurale di un’esperienza appresa. Tali processi sono intimamente connessi all’efficienza del sonno (stadio 2) e coinvolgono aree sensori-motorie, il cervelletto e il putamen².

È stato ipotizzato che una delle ragioni per la breve durata dei benefici indotti dalla riabilitazione nei pazienti con MP risieda nel difettoso funzionamento dei meccanismi di consolidamento. In uno studio recente¹⁹ abbiamo dimostrato che i pazienti con MP (in fase iniziale e indipendentemente dal trattamento) sono in grado di adattarsi a modificazioni visuo-motorie (rotazioni) analogamente ai soggetti di controllo; tuttavia, la capacità di miglioramento nel tempo appare ridotta suggerendo un deficit di consolidamento del materiale appreso. Questi risultati confermano nella MP la compromissione dei meccanismi di consolidamento già evidenziata per compiti non motori²⁰.

INFLUENZE DEL TRATTAMENTO ANTI-PARKINSONIANO SULL’APPRENDIMENTO MOTORIO

Nei soggetti normali durante l’apprendimento “esplicito” si osserva un’aumentata liberazione di Dopamina endogena nello striato antero-ventrale. Tuttavia, la somministrazione di levodopa nei pazienti parkinsoniani, pur migliorando la velocità di movimento, determina un’influenza negativa sulla capacità di apprendimento^{21,22}. Tali osservazioni sono corroborate dagli studi d’imaging funzionale che evidenziano un effetto dissociato su diverse aree corticali²³. Al contrario, alcuni studi hanno segnalato un incremento dell’apprendimento procedurale (e dell’attivazione della DLPFC) in seguito alla DBS del pallido interno²⁴.

CONCLUSIONI

L’apprendimento motorio è possibile nella MP, ma è caratterizzato da una ridotta efficacia rispetto alla popolazione di controllo. I pazienti parkinsoniani, infatti, sono più lenti ad apprendere, necessitano di un’attivazione neurale più diffusa, risultano deficitari in particolare nell’apprendimento “esplicito” e nella ritenzione del materiale appreso. La presenza di limitazioni alla capacità d’apprendimento dei soggetti con MP comporta importanti ricadute nella programmazione dell’intervento riabilitativo.

È verosimile, infatti, che i pazienti possano maggiormente beneficiare di protocolli di trattamento innovativi che incentivino la motivazione dei soggetti, si svolgano in un ambito ecologico, siano indirizzati a obiettivi funzionalmente rilevanti, facciano ricorso a modalità d’apprendimento “implicito”, all’effetto di rinforzo legato all’uso d’informazioni sensoriali, favorendo la ritenzione con frequenti richiami.

BIBLIOGRAFIA

1. Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol* 2006;19:84-90
2. Doyon J. Motor sequence learning and movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2008;21:478-483
3. Doyon J, Bellecc P, Amseld R, et al. Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res* 2009;199:61-75.
4. Hirsch MA, Farley BG. Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009;45:215-29.
5. Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2008;23:631-40.
6. Keus SH, Munneke M, Nijkrake MJ, Kwakkel G, Bloem BR. Physical therapy in Parkinson's disease: evolution and future challenges. *Mov Disord* 2009;24:1-14.
7. Frith CD, Bloxham CA, Carpenter KN. Impairments in the learning and performance of a new manual skill in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:661-668.
8. Worringham CJ, Stelmach GE. Practice effects on the preprogramming of discrete movements in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:702-704.
9. Soliveri P, Brown RG, Jahanshahi M, Marsden CD. Effect of practice on performance of a skilled motor task in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:454-460
10. Agostino R, Sanes JN, Hallett M. Motor skill learning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1996;139:218-226.
11. Behrman AL, Cauraugh JH, Light KE. Practice as an intervention to improve speeded motor performance and motor learning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000;174:127-136.
12. Siegert RJ, Taylor KD, Weatherall M, Abernethy DA. Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis. *Neuropsychology* 2006;20:490-495.
13. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:2887-2897
14. Stephan MA, Meier B, Weber Zaugg S, Kaelin-Lang A. Motor sequence learning performance in Parkinson's disease patients depends on the stage of disease. *Brain & Cognition* 2011;75:135-140.
15. Moissello C, Crupi D, Tunik E et al. The serial reaction time task revisited: a study on motor sequence learning with an arm-reaching task. *Exp Brain Res* 2009;194:143-155.
16. Ghilardi MF, Eidelberg D, Silvestri G, Ghez C. The differential effect of PD and normal aging on early explicit sequence learning. *Neurology* 2003;60:1313-1319.
17. Nakamura T, Ghilardi MF, Mentis M, et al. Functional networks in motor sequence learning: abnormal topographies in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2001;12:42-60.
18. Nieuwboer A, Rochester L, Muncks L, Swinnen SP. Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(S3):S53-S58.
19. Marinelli L, Crupi D, Di Rocco A, Bove M, Eidelberg D, Abbruzzese G, Ghilardi MF. Learning and consolidation of visuo-motor adaptation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:6-11.
20. Cohen H, Pourcher E. Intact encoding, impaired consolidation in procedural learning in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2007;179:703-708.
21. Feigin A, Ghilardi MF, Carbon M et al. Effects of levodopa on motor sequence learning in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;60:1744-1749.
22. Kwak Y, Muller MLTM, Bohnen N et al. Effect of dopaminergic medications on the time course of explicit motor sequence learning in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2010;103:942-949.
23. Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;51:156-164.
24. Fukuda M, Ghilardi MF, Carbon M et al. Pallidal stimulation for parkinsonism: improved brain activation during sequence learning. *Ann Neurol* 2002;52:144-152.

NUOVI APPROCCI AI DISTURBI ASSIALI

Elisa Pelosin

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica, Università di Genova

INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson è una patologia neuro-degenerativa (principalmente sostenuta dalla perdita dei neuroni dopaminergici nella pars compacta della sostanza nera con conseguente denervazione striatale) e rappresenta una delle condizioni neurologiche più diffuse. Le stime indicano una prevalenza pari a circa 250 casi per 100.000 abitanti ed è stato calcolato che nel 2020, in tutto il mondo, più di 40 milioni di persone saranno affette da questa malattia. La malattia di Parkinson ha un decorso cronico progressivo con compromissione prevalente della funzione motoria. E, anche se nel 60% dei casi il sintomo di esordio è il tremore a riposo, che con la rigidità e la bradi-acinesia costituisce la triade di segni fondamentali, a volte la malattia può iniziare con sintomi aspecifici quali la faticabilità, dolore, disturbi del tono dell'umore e del sonno o modificazioni del timbro vocale. Con il passare del tempo comunque a questi sintomi possono associarsi alterazioni della postura e dell'equilibrio e del cammino, deficit autonomici e cognitivi. Non essendo disponibile una terapia "causale" il trattamento della malattia di Parkinson si basa sull'impiego sintomatico di agenti dopaminergici, assai efficaci nelle fasi iniziali, ma che progressivamente riducono la propria efficacia, anche in relazione all'insorgenza di complicanze motorie (fluttuazioni, discinesie) e sull'impiego della neuro-stimolazione cerebrale profonda. L'approccio farmacologico e chirurgico, sebbene non siano risolutivi, hanno certamente migliorato la qualità di vita dei pazienti e innalzato l'aspettativa di vita. Pertanto, in questi ultimi decenni, al trattamento medico-chirurgico si è andato ad affiancare in maniera crescente il trattamento riabilitativo, visto come parte essenziale nella cura della malattia di Parkinson, in particolare per i sintomi definiti "farmaco-resistenti", come l'instabilità posturale, il freezing del cammino e i disturbi assiali. In particolare, in questi ultimi anni, lo sviluppo degli approcci riabilitativi innovativi è stato largamente favorito dalla crescita della tecnologia in campo biomedico.

NUOVI APPROCCI RIABILITATIVI AI DISTURBI ASSIALI

La riabilitazione è un *processo* che ha lo scopo di facilitare e migliorare il recupero sensitivo-motorio dei pazienti favorendo l'apprendimento di nuove strategie atte a compensare le alterazioni funzionali conseguenti al danno subito. In generale gli obiettivi dell'intervento riabilitativo nella malattia di Parkinson sono stabiliti e pianificati sulla base della stadiazione della malattia (secondo Hohen & Yahr) e delle condizioni cliniche del paziente.

Le anomalie posturali, anche se generalmente si sviluppano in fase tardiva, rappresentano una caratteristica tipica della malattia di Parkinson con coinvolgimento specifico della muscolatura assiale. La postura può subire delle

modificazioni sia in quella che viene definita componente strutturale (assiale) con disturbi a carico della colonna vertebrale, sia nella componente di stabilizzazione con perdita dei riflessi posturali e conseguenti disturbi dell'equilibrio.

Tra i vari disturbi assiali quelli che maggiormente si manifestano nei pazienti sono: l'atteggiamento in flessione/lateralizzazione, la camptocormia e la sindrome di Pisa.

- 1) L'atteggiamento in flessione, già descritto da James Parkinson (1817) è caratterizzato da una postura statica in moderata flessione del tronco e delle ginocchia, con gli arti superiori anch'essi semiflessi e addotti ed il capo chino in avanti. Questa postura è certamente quella che maggiormente caratterizza i pazienti affetti da malattia di Parkinson ed è determinata soprattutto dalla rigidità che è infatti a carico della muscolatura assiale, cervicale e prossimale con prevalenza dei gruppi muscolari flessori e adduttori. L'atteggiamento in flessione-laterale presenta le medesime caratteristiche di quello in flessione, ma con uno sviluppo asimmetrico e caduta laterale del tronco.
- 2) La camptocormia, descritta da Earle nel 1815 e da Brodie nel 1837, è caratterizzata da un'abnorme postura del tronco con una marcata flessione di tutto il tratto toraco-lombare della colonna vertebrale. Questo fenomeno ha come caratteristica propria, quello di scomparire completamente quando il paziente assume sia la posizione seduta che quella sdraiata. Nel 61% dei pazienti che presentano questo fenomeno si associa ad un quadro scoliotico toraco-lombare e nel 77% dei pazienti provoca dolore cronico (di grado lieve-medio).
- 3) La sindrome di Pisa, così chiamata perché caratterizzata da un'eccessiva flessione laterale del tronco che si manifesta soprattutto in stazione eretta o seduta, è una forma di distonia atipica rara che si manifesta come complicanza di farmaci neurolettici e degli inibitori delle colinesterasi. In letteratura sono stati descritti alcuni casi di pazienti affetti da malattia di Parkinson che, soprattutto nella fase tardiva, hanno sviluppato una deviazione laterale del tronco repentina e gravescente del tutto simile alla sindrome di Pisa.

Anche se questi fenomeni sono radicalmente diversi, sono accomunati dalla poca responsività alla terapia farmacologica, per questo, soprattutto in questi ultimi anni, è cresciuto l'interesse nello sviluppare nuovi protocolli riabilitativi come strumento utile per il trattamento di questi sintomi.

Nello specifico, per quanto riguarda l'atteggiamento in flessione/lateralizzazione, esiste un forte razionale a favore del trattamento riabilitativo basato su una rieducazione posturale globale e segmentale, sul rinforzo della muscolatura paravertebrale e della catena muscolare estensoria e sull'utilizzo dello stretching sin dall'insorgere della malattia. Per quanto riguarda, invece il trattamento della camptocormia e della sindrome di Pisa, le evidenze presenti in letteratura sono ancora poche e con un numero limitato di pazienti. Le tecniche fino ad ora utilizzate, anche se con risultati non confermati da studi randomizzati-controllati sono: l'utilizzo di busti-ortesi vertebrali e la tossina botulinica in associazione al trattamento riabilitativo. La poca responsività di questi fenomeni alle metodiche cosiddette tradizionali ha favorito lo sviluppo di nuovi protocolli sperimentali basati sull'utilizzo della idrokinesiterapia e di nuove strumentazioni (ortesi in tessuto) abbinate al trattamento riabilitativo. Risulta comunque necessario validare l'efficacia di questi nuovi approcci attraverso studi scientifici condotti su una casistica più ampia.

BIBLIOGRAFIA

- Abbruzzese G: Extrapiramidal syndromes, in: Loeb C, Favale E, et al.: *Neurologia* 25, 1067-1106, 2005.
- Benatru I, Vaugoyeau M, Azulay JP. Postural disorders in Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin.* 2008 Dec;38(6):459-65. Epub 2008 Aug 21. Review.
- Capelle HH, Schrader C, Blahak C, Fogel W, Kinfe TM, Baezner H, Krauss JK. Deep brain stimulation for camptocormia in dystonia and Parkinson's disease. *J Neurol.* 2011 Jan;258(1):96-103. Epub 2010 Aug 28.
- De Sèze MP, Creuzé A, de Sèze M, Mazaux JM. An orthosis and physiotherapy programme for camptocormia: a prospective case study. *J Rehabil Med.* 2008. Oct;40(9):761-5.
- Gerton BK, Theeler B, Samii A. Backpack treatment for camptocormia. *Mov. Disord.* 2010 Jan 30;25(2):247-8.
- Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 15; 23(5):631-640; 2008
- Jankovic J. Disease-oriented approach to botulinum toxin use. *Toxicon.* 2009 Oct;54(5):614-23. Epub 2008 Dec 6. Review.
- Jöbges M, Spittler-Schneiders H, Renner CI, Hummelsheim H. Clinical relevance of rehabilitation programs for Parkinson's disease. I: Non-symptom-specific therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord.*13(4):195-202; 2007.
- Kim JS, Park JW, Chung SW, Kim YI, Kim HT, Lee KS. Pisa syndrome as a motor complication of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007 Mar;13(2):126-8. Epub 2006 May 30.
- Kwakkel G, de Goede CJ, van Wegen EE. Impact of physical therapy for Parkinson's disease: a critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord.* 13 Suppl 3:S478-487; 2007.
- Lenoir T, Guedj N, Boulu P, Guigui P, Benoist M. Camptocormia: the bent spine syndrome, an update. *Eur Spine J.* 2010 Aug;19(8):1229-37. Epub 2010 Mar 19. Review.
- Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson's disease: a posturographic study. *Mov Disord.* 2003 Jun;18(6):652-8.
- Margraf NG, Wrede A, Rohr A, Schulz-Schaeffer WJ, Raethjen J, Eymess A, Volkmann J, Mehdorn MH, Jansen O, Deuschl G. Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a focal myopathy of the paravertebral muscles. *Mov Disord.* 2010 Apr 15;25(5):542-51.
- Santamato A, Ranieri M, Panza F, Zoccolella S, Frisardi V, Solfrizzi V, Amoruso MT, Amoruso L, Fiore P. Botulinum toxin type A and a rehabilitation program in the treatment of Pisa syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2010. Jan;257(1):139-41.
- Solla P, Cannas A, Tacconi P, Marrosu MG. Lateral trunk flexion and Pisa syndrome in Parkinson's disease. Are they really always different conditions although denoting similar features? *J Neurol.* 2008 Mar;255(3):450-1. Epub 2008 Feb 26.
- von Coelln R, Raible A, Gasser T, Asmus F. Ultrasound-guided injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. *Mov Disord.* 2008 Apr 30;23(6):889-92.
- Wadia PM, Tan G, Munhoz RP, Fox SH, Lewis SJ, Lang AE. Surgical correction of kyphosis in patients with camptocormia due to Parkinson's disease: a retrospective evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Apr;82(4):364-8.

STRATEGIE COGNITIVE E DI CUEING NEL TRATTAMENTO RIABILITATIVO DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Maria Francesca de Pandis

Unità Operativa Riabilitazione Parkinson, San Raffaele, Cassino

Disturbi del movimento, ed in particolare disturbi della deambulazione, sono un segno distintivo della malattia di Parkinson (PD). I pazienti parkinsoniani presentano, inoltre, difficoltà nell'eseguire correttamente tutti gli automatismi motori complessi e le sequenze motorie apprese: camminare, girarsi, scrivere, parlare, deglutire¹⁻⁴. L'insieme di questi disturbi ha un importante impatto sulla loro qualità della vita e la loro partecipazione sociale⁵.

L'ipocinesia e la bradicinesia inducono modificazioni della deambulazione con *riduzione della velocità e della lunghezza del passo ed un aumento compensatorio della cadenza*. Oltre ai disturbi del cammino, ipocinesia e bradicinesia inducono, a livello degli arti superiori, difficoltà nella manipolazione e nella scrittura, a livello cranico compare una riduzione della mimica facciale, della frequenza dell'ammiccamento, della motilità oculare e degli atti deglutitori. L'ipocinesia dell'apparato fonoarticolatorio induce la comparsa di una disartria ipocinetica con modificazioni del volume e del ritmo della voce. I pazienti presentano inoltre difficoltà nell'esecuzione di prove sequenziali ripetitive con difficoltà negli esercizi bimanuali.

La riduzione dell'attivazione motoria riflette una disfunzione del circuito dei gangli della base causata dalla degenerazione della via nigrostriatale. Ne deriva un minore livello di attivazione delle aree cerebrali che fanno parte del network motorio corticale, come l'area supplementare motoria (SMA) e l'area motoria primaria durante la preparazione e l'esecuzione di compiti motori⁶. I pazienti con MP hanno particolari difficoltà ad attivare il sistema motorio mediale (che sottende ai movimenti a generazione interna) e tale deficit viene compensato grazie al sistema laterale (che normalmente sottende ai movimenti a guida esterna). Infatti, la deficitaria produzione di segnali ritmici interni (cues interni) compromette la possibilità di un'armonica attivazione/disattivazione delle singole componenti di una sequenza motoria ed il tempo di reazione in compiti di sequenze motorie pre-programmate risulta aumentato⁷. Numerosi autori hanno osservato come la presenza di *cues* esterne, visive ed uditive, riducono le difficoltà dei pazienti nell'iniziare e mantenere un set motorio, suggerendo che il "modello interno" necessario al controllo delle performance motorie è deficitario⁸.

Studi di neuroimaging funzionale hanno messo in evidenza il ruolo di specifiche regioni frontali (corteccia prefrontale inferiore e dorsolaterale, area motoria supplementare), dei gangli della base, del cervelletto (regione mediale, porzione laterale e verme cerebellare) nella "modulazione fine" delle componenti temporali percettive e motorie; il ruolo del cingolo anteriore nel controllo delle componenti attentive sia per la scansione temporale dell'azione sia nella stima temporale⁹.

In letteratura sono ormai disponibili numerosi studi con buoni livelli di evidenza basati sull'uso di informazioni sensoriali esterne "cueing" nei protocolli di trattamento riabilitativo che hanno documentato la possibilità d'influenzare positivamente diversi aspetti motori.

Il miglioramento dell'attività motoria indotto dall'uso delle "cues", si mantiene se il paziente rimane concentrato su un compito motorio, mentre si riduce se le strategie attenzionali vengono meno.

Nel corso degli anni è cresciuto l'interesse verso la terapia riabilitativa, vista come parte integrante del trattamento della malattia di Parkinson, con lo scopo di ottimizzare le capacità residue funzionali dei pazienti attraverso l'apprendimento di nuove strategie comportamentali.

L'approccio riabilitativo alla malattia di Parkinson si basa su *due elementi chiave: strategie di compenso* utili a bypassare i circuiti dei gangli basali che risultano difettosi, *strategie di apprendimento* in grado di migliorare le prestazioni motorie attraverso la pratica.

Possiamo pertanto affermare che in entrambi i casi la pratica riabilitativa dipende in larga misura dalle capacità di apprendimento motorio, attraverso l'acquisizione di nuove abilità o l'adattamento di abilità preesistenti.

La conoscenza delle modalità di apprendimento motorio nel PD è fondamentale nella progettazione di protocolli riabilitativi più efficaci.

L'**apprendimento motorio** è classicamente definito come un insieme di processi, associati alla pratica e all'esperienza, in grado di determinare cambiamenti relativamente permanenti nella capacità di movimento. L'apprendimento di abilità motorie segue diverse fasi: *una prima fase o di apprendimento cognitivo* in cui l'esecutore si impegna a ricevere istruzioni e feedback da parte del docente e in cui deve capire cosa fare e come farlo. Una *seconda fase o fase di apprendimento associativo* caratterizzata dall'associazione di specifici stimoli ambientali con i movimenti richiesti per raggiungere l'abilità motoria. Una *terza fase o fase automatica*, nella quale viene raggiunto l'automatismo motorio; in questa fase il soggetto può effettuare il movimento senza più pensare alle sue caratteristiche specifiche e può effettuare un altro compito contemporaneamente, ad esempio, portare avanti una conversazione durante la guida di un'auto.

Nei soggetti normali vengono utilizzate strategie in grado di migliorare l'apprendimento motorio: si tratta di *strategie di incremento del feedback* nelle quali vengono fornite informazioni relative alle prestazioni (conoscenza dei risultati) o informazioni relative al movimento stesso (conoscenza di prestazioni), attraverso l'uso di stimoli visivi su uno schermo o applicazioni di realtà virtuale⁹.

Un recente studio di imaging cerebrale nel quale hanno studiato tutte le fasi di apprendimento in soggetti adulti sani, ha dimostrato che vi è una riduzione generale dell'attività cerebrale quando il compito motorio è stato appreso, nonché il passaggio da un'iperattività corticale ad un'attivazione sottocorticale dell'attività neurale. Infatti, durante la *fase di acquisizione del compito*, diminuisce gradualmente l'attività nelle regioni prefrontali-parietale, coinvolte nell'attenzione richiesta dall'elaborazione sensoriale mentre l'attività cerebrale aumenta nel putamen e nel cervelletto, e viene mantenuta durante la fase dell'automatizzazione¹⁰. Ciò conferma che non solo il cervelletto ma anche lo striato è coinvolto nell'apprendimento motorio ed in particolare nella conservazione di schemi motori nella memoria motoria.

Ma se l'apprendimento motorio è alterato nella malattia di Parkinson, quali ricadute avremo sulla formazione di strategie da utilizzare in ambito riabilitativo?

Sono stati effettuati numerosi studi clinici, effettuati in laboratorio, per valutare l'apprendimento di *compiti singoli ben definiti* in pazienti con malattia di Parkinson¹⁴⁻²⁴. La maggior parte degli studi hanno confrontato l'apprendimento motorio dei pazienti con PD rispetto ai controlli sani. Sono stati indagati una grande varietà di singoli compiti motori sia a livello degli arti superiori che degli arti inferiori^{15-19,23} nonché compiti motori complessi quali equilibrio²⁰⁻²³, alzarsi e sedersi¹⁴, sequenze posturali²¹ cammino con ostacoli²⁴. *Nel complesso, i risultati hanno mostrato che l'acquisizione di singoli compiti motori è conservata nei pazienti con malattia di Parkinson per un'ampia gamma di compiti.* I pazienti dopo l'allenamento hanno mostrato miglioramenti su tutta una serie di sintomi e segni tipici della malattia quali bradicinesia¹⁵⁻¹⁹, ipocinesia (riduzione di ampiezza del movimento)¹⁵⁻¹⁸, coordinazione bimanuale^{15,16} e stabilità posturale^{20,22} anche se la capacità di apprendimento motorio nei parkinsoniani appare ridotta rispetto a soggetti sani di pari età.

I risultati più sorprendenti sono stati ottenuti con *compiti motori complessi* (per esempio esercizi per migliorare la stabilità posturale e l'equilibrio): i pazienti hanno mostrato un miglioramento dei sintomi attraverso strategie di apprendimento con un mantenimento del beneficio clinico per settimane o mesi^{20-22,27}.

Tuttavia, tutti gli studi di confronto rispetto a soggetti sani hanno mostrato che i pazienti con PD hanno capacità e tempi di apprendimento più lunghi rispetto ai controlli e vi sono differenza tra le prestazioni sostenute tra gruppi di pazienti in relazione allo stadio di malattia^{15,16,22,24,27}.

Una *recente revisione sistematica* della letteratura sui tempi di reazione in compiti seriali ci permette di affermare che *l'apprendimento implicito* è particolarmente colpito nel PD²⁵. Per apprendimento implicito si intende un apprendimento che non comporta verbalizzazione o elaborazione meta-cognitiva del materiale appreso²⁶. I gangli della base sembrano essere altamente coinvolti nell'apprendimento implicito^{11,28}. Al contrario, *l'apprendimento esplicito* non sembra essere particolarmente disturbato nelle patologie dei gangli della base, questo tipo di apprendimento prevede un elevato grado di attenzione, di consapevolezza e la capacità di verbalizzazione del processo di apprendimento ed i meccanismi di feedback risultano particolarmente importanti.

Utilizzando la stimolazione uditiva, meccanismi di feedback visivo o strategie di verifica dei risultati *si può trasformare la modalità di apprendimento implicito in apprendimento esplicito*²⁹ e questo può influenzare positivamente le capacità di apprendimento nei pazienti.

Strategie di Cueing: i cues sono stimoli esterni temporali (di tempo) o spaziali (dimensione) associati all'inizio o alla facilitazione dell'attività motoria e del cammino. L'uso di cues sensoriali esterne è in grado di modificare il movimento da "automatico" a controllato volontariamente, determina una focalizzazione dell'attenzione ed è stato dimostrato essere in grado di attivare vie motorie alternative: visuo-(cerebello)-motorie e reticolo-spinali.

L'uso di segnali sensoriali esterni interviene migliorando le performance motorie con una normalizzazione della lunghezza del passo utilizzando stimoli esterni visivi². Si può inoltre ottenere una facilitazione del pattern del cammino con stimoli ritmici uditivi²⁹, ed anche la micrografia può migliorare utilizzando stimoli visivi

esterni³⁰. I pazienti trattati con un protocollo fisioterapico supportato dall'uso intensivo delle informazioni sensoriali mantengono più a lungo il beneficio indotto dal trattamento riabilitativo.

Le strategie di cueing sono considerate *strategie riabilitative di compenso* che sono in grado di migliorare le prestazioni motorie bypassando il deficit di generazione interna di stimolo al movimento³¹.

Questa teoria si basa su studi che sottolineano l'esistenza di due distinti sistemi anatomici: il sistema mediale ed il sistema laterale, con connessioni anatomiche diverse e diverso significato funzionale. Il sistema mediale, che comprende l'area motoria supplementare (SMA) e i gangli della base (BG), è attivo durante l'esecuzione di azioni sulla base di intenzioni generate da un sistema di riferimento interno della persona. Il sistema laterale, che comprende la corteccia premotoria (PMC), la corteccia parietale e il cervelletto, è attivo durante l'esecuzione di movimenti generati esternamente, cioè in risposta a stimoli prodotti nell'ambiente esterno³²⁻³⁵.

Le modalità di somministrazione dei cues può essere uditiva, somatosensoriale o visiva. Il paziente può essere addestrato all'uso di cues già presenti nell'ambiente (contesto-dipendenti) generati dal paziente o dal terapeuta aumentando l'attenzione e facilitando il movimento. Per quanto riguarda l'uso terapeutico dei cues, si distinguono cues ritmici ricorrenti e cues sporadici; i cues ricorrenti sono caratterizzati da uno stimolo ritmico continuo, che può servire come meccanismo di controllo per il cammino. La frequenza di cues ritmici durante la deambulazione è stabilita in base alla frequenza media del passo necessario al paziente ad eseguire il test del cammino dei dieci metri a passo tranquillo. L'istruzione che viene data al paziente è quella di mantenere alta l'attenzione³²⁻³⁵.

Numerosi studi dimostrano che le strategie di cueing applicate in ambito clinico forniscono un trigger esterno che è in grado di indurre l'inizio del movimento.

Una grande quantità di questi dati proviene da studi condotti in laboratorio su piccoli gruppi di pazienti. Lo studio RESCUE³⁶ ha valutato l'effetto ottenuto dall'addestramento all'uso di strategie di cues su un grande numero di pazienti (153 pz domiciliari); si tratta di uno studio randomizzato cross-over effettuato per un periodo di 3 settimane e la valutazione del mantenimento del beneficio dopo follow-up ad una e sei settimane. In questo studio l'uso di cues sensoriali esterne ha determinato un miglioramento significativo di alcuni parametri relativi al cammino (aumento della lunghezza ($p < 0,001$) e della velocità del passo ($p = 0,005$)) ma l'effetto su altri compiti funzionali è stato limitato e non è stato dimostrato un beneficio a lungo termine³⁶.

Strategie cognitive e di cueing sono state utilizzate con successo anche nel trattamento di disturbi definiti "non motori" quali la disfunzione fonatoria e della deglutizione. Esistono ormai numerose evidenze di livello II che dimostrano l'efficacia della LSVT[®] nel trattamento dei disturbi della voce nella MP. La LSVT[®] è un trattamento intensivo volto all'aumento dell'intensità vocale, mediante l'incremento della pressione dell'aria sottoglottica per una migliore vibrazione cordale^{37,38}. Il metodo si basa su 5 concetti essenziali: focus specifico sulla voce, in particolare sul volume della voce, stimolazione a produrre con sforzo intenso tramite ripetizioni multiple, automonitoraggio ovvero "aggiustamento, auto-taratura, consapevolezza" (evidenziando la consapevolezza sensoriale dell'aumentato

volume della voce e dello sforzo), quantificazione (quantificazione dei risultati). L'automonitoraggio è un importante aspetto del trattamento, poiché i deficit motori nei soggetti con MP appaiono essere correlati ai processi di rielaborazione sensorimotoria, che sono funzionalmente ridotti. L'alto sforzo delle funzioni vocali associato al feedback propriocettivo e all'automonitoraggio uditivo-vocale, aiuterebbe le persone con MP a rigradare l'ampiezza dell'uscita motoria del proprio linguaggio e a mantenere il giusto livello durante la conversazione^{37,38}.

Gli ampi effetti della LSVT® sono sostenuti da modificazioni di origine centrale infatti, mediante uno studio con neuroimmagini, si è fatto luce sui correlati neurologici della disfonia, in persone con MP e sulla remissione dei relativi sintomi. In uno studio Pet sui correlati neurologici dell'effetto dell'LSVT® in pazienti affetti da MP Liotti et al. hanno evidenziato che questa tecnica è in grado di determinare una riorganizzazione funzionale delle aree motorie del linguaggio; infatti, dopo il trattamento il miglioramento dell'ipofonia era accompagnato da una normalizzazione del pattern di attivazione corticale con riduzione dell'iperattività della SMA ed un incremento di quella dei gangli della base³⁹.

Un altro importante suggerimento per strutturare strategie riabilitative efficaci, è derivato da studi di neurofisiologia (EEG e SMT) e di neuroimaging (fRM e PET) che hanno dimostrato attività compatibile con *neuroni specchio* in molte aree cerebrali, in particolare nel giro frontale inferiore: nell'uomo tale sistema, si attiva durante l'osservazione del movimento e coinvolge una rete complessa di interconnessioni visuo-motorie, che avrebbe il compito di "accoppiare" l'osservazione e l'esecuzione del movimento, con una facilitazione del movimento ed una attivazione sottosoglia delle aree motorie corticali⁴⁰⁻⁴³.

Una serie di studi sperimentali dimostrano che in soggetti normali, l'osservazione del movimento eseguito da un'altra persona causa una riduzione (desincronizzazione) dell'attività oscillatoria del ritmo alpha e beta registrato dall'area motoria: tali modificazioni funzionali rifletterebero l'attività del *sistema dei neuroni specchio*. Di recente, Alegre et al.⁴³ ha registrato l'attività elettrica generata direttamente dal nucleo subtalamico (NST) tramite elettrodi impiantati per la stimolazione cerebrale profonda in pazienti parkinsoniani; in questo lavoro, l'autore ha mostrato che *l'osservazione del movimento* causava nei pazienti con MP una desincronizzazione del ritmo beta sia a livello dell'area corticale motoria che del NST; dato che tali modificazioni erano correlate e coerenti, veniva suggerito che i gangli della base potrebbero essere funzionalmente coinvolti nel *circuito dei neuroni specchio*. Sono molto incoraggianti i risultati ottenuti da uno studio pilota nel quale è stata utilizzata *l'osservazione di azioni (Action Observation)* attraverso video-clips per facilitare l'apprendimento di nuove strategie motorie in pazienti con MP e freezing del cammino. In uno studio pilota Pelosin et al.⁴⁴ sono andati a verificare se la combinazione dell'osservazione di azioni (Action Observation) ad un programma di riabilitazione specifico (con strategie rivolte al superamento del freezing) potesse rappresentare un nuovo approccio al fine di diminuire la comparsa degli episodi di freezing durante le attività di vita quotidiana in questi pazienti. Un secondo obiettivo è stato quello di valutare l'impatto di questo tipo di trattamento sulla performance del cammino globale e di conseguenza sulla qualità della vita. I risultati ottenuti attraverso questo studio pilota indicano che l'utilizzo di video-clips, all'interno di un trattamento riabilitativo specifico, possa facilitare i fenomeni di consolidamento

dell'apprendimento di nuove strategie motorie in pazienti affetti da MP e freezing del cammino⁴⁴. L'osservazione di azioni, attraverso il sistema dei "neuroni specchio" sembra pertanto essere in grado di riattivare pattern motori legati al cammino e di conseguenza facilitare un miglioramento della performance stessa.

BIBLIOGRAFIA

1. Morris ME, Iansek R, Matyas T, Summers JL. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 1994;117:1169-1181
2. Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. Stride length regulation in Parkinson's disease: normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain* 1996;119:551-568
3. Morris ME, Iansek R. Characteristics of motor disturbance in Parkinson's disease and strategies for movement rehabilitation. *Hum Mov Sci* 1996;15:649-669.
4. Morris ME. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. *Phys Ther* 2000;80:578-597
5. Visser M, Verbaan D, van Rooden S, et al. A longitudinal evaluation of health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Value Health* 2009;12:392-396.
6. Alexander GE, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits; Neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13:266-271.
7. Currà A, Berardelli A, Agostino R, et al: Performance of sequential arm movements with and without advance knowledge of motor pathways in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12:646-654.
8. Majsak MJ, Kaminski T, Gentile AM, Glanagan JR: The reaching movements of patients with Parkinson's disease under self-determined maximal speed and visually cued conditions. *Brain* 1998; 121:755-766.
9. L Proteau, RG Marteniuk and L Lévesque, A sensorimotor basis for motor learning: Evidence indicating specificity of practice, *Q J Exp Psychol* 44 (1992), pp. 557-575.
10. V Puttemans, N Wenderoth and SP Swinnen, Changes in brain activation during the acquisition of a multifrequency bimanual coordination task: from the cognitive stage to advanced levels of automaticity, *J Neurosc* 25 (17) (2005), pp. 4270-4278.
11. J Doyon, Motor sequence learning and movement disorders, *Curr Opin Neurol* 21 (2008), pp. 478-483.
12. J Doyon, P Bellec, R Amseld, V Penhune, O Monchia and J Carriera et al., Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning, *Behav Brain Res* 199 (2009), pp. 61-75.
13. CJ Winstein, AS Merians and KJ Sullivan, Motor learning after unilateral brain damage, *Neuropsychologia* 37 (8) (1999), pp. 975-987.
14. MK Mak and CW Hui-Chan, Cued task-specific training is better than exercise in improving sit-to-stand in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial, *Mov Disord* 23 (4) (2008), pp. 501-509.
15. SMP Verschueren, SP Swinnen, R Dom and De Weerd, Interlimb coordination in patients with Parkinson's disease: motor learning deficits and the importance of augmented information feedback, *Exp Brain Res* 113 (1997), pp. 497-508
16. SP Swinnen, M Steyvers, L Van Den Bergh and GE Stelmach, Motor learning and Parkinson's disease: refinement of within-limb and between-limb coordination as a result of practice, *Behav Brain Res* 111 (2000), pp. 45-49.
17. AL Behrman, JH Cauraugh and KE Light, Practice as an intervention to improve speeded motor performance and motor learning in Parkinson's disease, *J Neurol Sci* 174 (2) (2000), pp. 127-136.
18. MF Ghilardi, D Eidelberg, G Silvestri and C Ghez, The differential effect of PD and normal aging on early explicit sequence learning, *Neurology* 60 (2003), pp. 1313-1319.
19. D Flament, DE Vaillancourt, T Kempf, K Shannon and DM Corcos, EMG remains fractionated in Parkinson's disease, despite practice-related improvements in performance, *Clin Neurophys* 114 (2003), pp. 2385-2396.
20. M Jöbges, Heuschkel G, Pretzel C, Illhardt C, Renner C, Hummelsheim H. Repetitive training of compensatory steps: a therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (2004), pp. 1682-1687.
21. AL Smiley-Oyen, KA Lowry and QR Emerson, Learning and retention of movement sequences in Parkinson's disease, *Mov Disord* 21 (8) (2006), pp. 1078-1087.
22. RT Jessop, C Horowicz and LE Dibble, Motor learning and Parkinson disease: refinement of

- movement velocity and endpoint excursion in a limits of stability balance task, *Neurorehabil Neural Repair* 20 (4) (2006), pp. 459–467.
23. S Onla-or and CJ Winstein, Determining the optimal challenge point for motor skill learning in adults with moderately severe Parkinson's Disease, *Neurorehabil Neural Repair* 22 (4) (2008), pp. 385–395.
 24. J Michel, D Benninger, Dietz and HJA van Hedel, Obstacle stepping in patients with Parkinson's disease, *J Neurol* 256 (2009), pp. 457–463.
 25. RJ Siegert, DK Taylor, M Weatherall and DA Abernethy, Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis, *Neuropsychology* 20 (4) (2006), pp. 490–495.
 26. AM Graybiel, The basal ganglia and chunking of action repertoires, *Neurobiol Learn Mem* 70 (1998), pp. 119–136.
 27. R Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. . Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson's disease: a posturographic study. *Mov Disord.* 2003 Jun;18(6):652-8
 28. L Wilkinson and M Jahanshahi, The striatum and probabilistic implicit sequence learning, *Brain Res* 1137 (2007), pp. 117–130. Article
 29. G McIntosh, S Brown, R Rice and M Thaut, Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62 (1) (1997), pp. 22–26.
 30. R M Oliveira, JM Gurd, P Nixon, JC Marshall, R E Passingham. Micrographia in Parkinson's disease: the effect of providing external cues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:429-433
 31. I Lim, E van Wegen, C de Goede, M Deutekom, A Nieuwboer and A Willems et al., Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review, *Clin Rehabil* 19 (7) (2005), pp. 695–713.
 32. G Goldberg, Supplementary motor area structure and function: review and hypotheses, *Behav Brain Sciences* 8 (1985), pp. 567–616. Full Text via CrossRef
 33. IH Jenkins, M Jahanshahi, M Jueptner, RE Passingham and DJ Brooks, Self-initiated versus externally triggered movements. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow, *Brain* 123 (2000), pp. 1216–1228.
 34. RA Weeks, M Honda, MJ Catalan and M Hallett, Comparison of auditory, somatosensory, and visually instructed and internally generated finger movements: A PET study, *NeuroImage* 14 (2001), pp. 219–230.
 35. R Cunnington, C Windischberger, L Deecke and E Moser, The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: A study of event-related fMRI, *NeuroImage* 15 (2002), pp. 373–385.
 36. A Nieuwboer, G Kwakkel, L Rochester, D Jones, E van Wegen and AM Willems et al., Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial, *J Neurol Neurosurg Psych* 78 (2) (2007), pp. 134–140.
 37. LO Ramig, S Countryman, C O'Brien, M Hoehn, L Tompson. Intensive speech treatment for patients with Parkinson's disease Short- and long-term comparison of two techniques. *Neurology* 1996;47: 1496-1504
 38. Ramig, Spair et al. Intensive Voice Treatment (LSVT®) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow up – *Journal of Neurology, J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:493-498
 39. Liotti, Ramig et al. Hypophonia in Parkinson's Disease – Neural correlates of voice treatment revealed by PET - *Neurology* 2003 60, 432-440.
 40. Fadiga, L. Fogassi, G. Pavesi, G. Rizzolatti Motor facilitation during action observation: magnetic stimulation study *J neurophysiol* 1995; .73,. 6, 2609-2611
 41. M. Iacoboni; R. P. Woods; M. Brass; H. Bekkering; J. C. Mazziotta; G. Rizzolatti. Cortical mechanisms of human imitation. *Science* 1999; 286:2526-8,.
 42. G Buccino, S Vogt, A Ritzl, GR. Fink, K Zilles, HJ Freund, G Rizzolatti. Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fmri study. *Neuron* 2004; 22:42, 323–334
 43. M. Alegre, M.C. Rodríguez-Oroz, M. Valencia, M. Pérez-Alcázar, J. Guridia, Iriarte, J.A. Obeso, J. Artieda Changes in subthalamic activity during movement observation in Parkinson's disease: Is the mirror system mirrored in the basal ganglia? *Clinical Neurophysiology* 2010;121, 3:414-425
 44. Pelosin E, Avanzino L, Bove M, Stramesi P, Nieuwboer A, Abbruzzese G. Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2010; 24(8):746-52.

STRUMENTI DI VALUTAZIONE DEI DISTURBI COGNITIVI: UTILITÀ E LIMITI DI IMPIEGO

Marianna Amboni

CEMAND, Università di Salerno

IDC Hermitage-Capodimonte, Napoli

Le disfunzioni cognitive sono frequenti nella malattia di Parkinson (PD) e possono essere identificate già in fase precoce di malattia (Aarsland et al., 2009, Aarsland et al., 2010). I domini cognitivi maggiormente affetti comprendono le funzioni esecutive, visuospatiali, l'attenzione e la memoria (Dubois & Pillon, 1997; Boller et al., 1984; Hovestadt et al., 1987, Muslimovic, 2006). È stato riportato che le disfunzioni della memoria potrebbero essere correlate a disturbi attentivi od esecutivi piuttosto che ad una primaria alterazione del dominio mnesico (Emre, 2003) ma questo punto resta tuttora dibattuto (Weintraub et al., 2004; Whittington et al., 2006). Uno studio recente ha dimostrato che il processo dementigeno nella MP si associa a deficit cognitivi di tipo "corticale" correlati a specifici aplotipi della proteina tau associata ai microtubuli (MAPT) mentre le disfunzioni frontali-esecutive, con una base più "dopaminergica" e correlate a specifici varianti genetiche della Catecol-O-Metiltransferasi (COMT), non sembrano correlate allo sviluppo di demenza (Williams-Gray et al., 2009).

Come è noto, il concetto di mild cognitive impairment (MCI) è stato ideato per identificare lo stato di transizione tra un assetto cognitivo normale e la malattia di Alzheimer (AD) (Petersen et al., 1999). Recentemente il costrutto MCI è stato applicato alla progressione del disturbo cognitivo nella PD per identificare lo stato di transizione tra assetto cognitivo normale e demenza (Janvin et al., 2006; Caviness et al., 2007). Tuttavia, la storia naturale della progressione del disturbo cognitivo dalla fase di MCI alla demenza nella PD rispetto alla AD risulta alquanto diversa. È stato riportato che la presenza di MCI caratterizzato dall'alterazione del singolo dominio memoria si associa ad un maggiore rischio di progressione verso la demenza nella AD (Petersen et al., 1999), viceversa nella PD la presenza di MCI caratterizzato da disfunzione del dominio non memoria (sia come singolo, sia come multipli domini affetti) si correla ad un maggiore rischio di successivo sviluppo di demenza (Janvin et al., 2007). Globalmente i profili cognitivi di pazienti PD non dementi, di pazienti con demenza associata alla PD (PDD) e di pazienti affetti da AD risultano alquanto diversi come riportato nella tabella 1. Essendo diversi i quadri neuropsicologici da identificare, gli strumenti ideati specificamente per identificare i disturbi cognitivi nella progressione da MCI ad AD possono essere inadatti ad identificare precocemente le disfunzioni cognitive che si accompagnano alla PD fino alla demenza.

Una batteria neuropsicologica ideale dovrebbe essere: 1) capace di esplorare l'intero spettro dei domini cognitivi di interesse; 2) breve e semplice da somministrare; 3) con adeguate proprietà clinimetriche.

Le proprietà clinimetriche di un test comprendono:

- *Validità di costrutto (concorrente)*. La validità di costrutto valuta quanto il test è connesso al costrutto che si intende misurare e cioè quanto è legato alla formulazione teorica su cui si basa il test. Viene misurata osservando le

correlazioni con altri test che misurano la medesima variabile (risultati mediamente alti) oppure con test che misurano altre variabili (risultati prossimi allo zero).

- **Validità discriminativa.** La validità discriminativa valuta la capacità del test nel discriminare pazienti da individui sani o nel discriminare tra gruppi di pazienti.
- **Test-retest reliability.** La test-retest reliability valuta la stabilità dei punteggi in somministrazioni successive del test; se la sintomatologia esplorata non è cambiata nell'intervallo fra le due valutazioni, il punteggio della scala dovrebbe essere sostanzialmente sovrapponibile e quindi la correlazione fra le due valutazioni dovrebbe essere elevata.
- **Consistenza interna.** La consistenza interna valuta la coerenza tra i diversi items di uno stesso test; se questa coerenza manca, è probabile che essi misurino aspetti eterogenei e non contribuiscano perciò alla misurazione del singolo fenomeno in studio. La consistenza interna viene valutata attraverso analisi statistiche che misurano il grado di correlazione tra i diversi items; fra quelle più largamente impiegate va menzionato il *coefficiente alfa di Cronbach*.
- **Sensibilità.** La sensibilità di un test è la probabilità che un *soggetto malato* presenti un test positivo. Un test è cioè sensibile al 100% quando tutti i malati risultano positivi.
- **Specificità.** La specificità di un test è la probabilità che un *soggetto sano* presenti un test negativo. Un esame è specifico al 100% quando tutti i sani risultano negativi.

Tra gli strumenti neuropsicologici bedside è possibile identificare test non specifici per la PD e test specifici per la PD. Gli strumenti non specifici per la PD comprendono: 1) MiniMental State Examination (MMSE), 2) Frontal Assessment Battery (FAB); 3) Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Gli strumenti specifici per la PD includono: 1) MiniMental Parkinson (MMP); 2) Scales for Outcome in Parkinson's disease-COGnition (SCOPA-COG); 3) Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA); 4) Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS); 5) Parkinson's Disease Dementia Short Screen (PDD-SS).

- √ **MMSE** (Folstein et al., 1975): Il MMSE è uno strumento che è stato ideato per screenare le demenze "corticali" tra le quali il paradigma è la AD ed infatti esplora le funzioni più classicamente affette nella AD (Orientamento -10 punti, Memoria -6 punti, Attenzione e working memory -5 punti, Linguaggio -8 punti, Prassia -1 punto). I vantaggi di questo test includono: 1) Test breve e di semplice somministrazione; 2) Test di screening molto diffuso; 2) Test con buona validità discriminativa (Hoops et al., 2009). Gli svantaggi comprendono: 1) Test non validato in PD; 2) Test con bassa sensibilità in generale nelle fasi iniziali di demenza e con ulteriore ridotta sensibilità nell'identificare la PDD.
- √ **FAB** (Dubois et al., 2000): La FAB è uno strumento che valuta estensivamente le funzioni frontali (*concettualizzazione, flessibilità mentale, programmazione, sensibilità all'interferenza, controllo inibitorio ed autonomia dall'ambiente*). I vantaggi di questo test comprendono: 1) Test breve; 2) Buona validità di costruito e discriminativa, buona reliability e buona consistenza interna; 3)

Test che esamina le funzioni frontali in maniera esaustiva; 4) Validato nella PD. Gli svantaggi comprendono: 1) Test sensibile alle disfunzioni del circuito prefrontale-mediale (network classicamente alterato nelle demenze frontotemporali e nella paralisi soprannucleare progressiva) ma meno sensibile alle disfunzioni prefrontali ventrolaterali e dorsolaterali (network classicamente alterato nella PD); 2) Batteria non globale.

- √ **MoCA** (*Nasreddine et al., 2005*): La MoCA è un test che valuta le seguenti funzioni cognitive: esecutivo-visuospatiale (5 punti); linguaggio (6 punti); memoria (5 punti); attenzione (6 punti); astrazione (2 punti); orientamento (6 punti). I vantaggi di questo test comprendono: 1) Test breve; 2) Test validato in PD; 4) Test con buona validità concorrente, buona reliability, buona validità discriminativa, più alta sensibilità rispetto al MMSE sia in AD che in PD. Gli svantaggi includono: 1) Test con bassa specificità; 2) La validazione nella PD è stata effettuata su una piccola popolazione; 3) La correzione del punteggio per scolarità è grossolano.
- √ **MMP** (*Mahieu et al., 1995*): Il MMP comprende le seguenti sottosezioni: orientamento (10 punti), registrazione visiva (3 punti); attenzione (5 punti), fluenza verbale (3 punti); richiamo visivo (4 punti); shifting (4 punti); concettualizzazione (3 punti). I vantaggi di questo test comprendono: 1) Test breve; 2) Specifico per PD; 3) Test con buona validità concorrente. Gli svantaggi comprendono: 1) Test non sottoposto ad estensiva valutazione clinimetrica; 2) Presenza di eccessivo peso di items di orientamento (poco contributivi alla varianza della scala); 3) Assenza di items che valutano funzioni corticali.
- √ **SCOPA-COG** (*Marinus et al., 2003*): La SCOPA-COG valuta i seguenti domini cognitivi: 1) memoria; 2) attenzione; 3) funzioni esecutive; 4) funzioni visuospatiali. I vantaggi di questo test includono: 1) Test breve; 2) Buona validità concorrente, buona validità discriminante, buona reliability, soddisfacente sensibilità e specificità per PD. Gli svantaggi comprendono: 1) Discussibilità degli items scelti per valutare i singoli domini (per esempio la prova di digits backward (working memory) è inclusa nel dominio memoria; la fluenza semantica (magazzino semantico) è inclusa nel dominio esecutivo); 2) Assenza di items che valutano funzioni "corticali".
- √ **PANDA** (*Kalbe et al., 2008*): La PANDA comprende i seguenti subitems: 1) apprendimento associato immediato e differito; 2) fluenza; 3) attenzione/working memory; 4) astrazione spaziale. I vantaggi di questo test includono: 1) Test breve; 2) Strumento ideato specificamente per valutare i disturbi cognitivi nella PD; 3) Test con discreta validità discriminante e discreta sensibilità e specificità. Gli svantaggi sono rappresentati da: 1) Non disponibilità di dati rispetto alla validità di costruito e alla test-retest reliability; 2) Tendenza alla sovrastima della PDD (*Riedel et al., 2008*); 3) Assenza di items che valutano funzioni corticali.
- √ **PD-CRS** (*Pagonabarraga et al., 2008*): La PD-CRS esplora funzioni "sottocorticali" (richiamo verbale immediato e differito, attenzione sostenuta, working memory, disegno di orologio, fluenza verbale alternata) e funzioni "corticali" (denominazione, copia di orologio). I vantaggi di questo test comprendono: 1) Scala ideata specificamente per valutare l'intero spettro dei disturbi cognitivi nella PD; 2) Test con buona validità di costruito, alta test-

retest reliability, buona validità discriminativa e discreta sensibilità e specificità. Gli svantaggi sono: 1) Scala di non breve somministrazione (circa 25' in PDD); 2) Non paragonata ad altre scale cognitive specifiche per la PD; 3) Test che necessita di validazione trans-culturale.

- √ **PDD-SS** (*Pagonabarraga et al., 2010*): La PDD-SS comprende i seguenti subitems: richiamo verbale immediato e differito, fluenza verbale alternata, copia di orologio, questionario su sintomi cognitivi/neuropsichiatrici. I vantaggi di questa scala comprendono: 1) Test breve e semplice da somministrare; 2) Scala ideata specificamente per screenare la PDD; 3) Buona validità convergente, discreta test-retest reliability, buona validità discriminativa, buona consistenza interna, alta sensibilità e specificità. Gli svantaggi includono: 1) Scala validata in popolazione ospedalizzata; 2) Test non utile per screenare lievi disturbi cognitivi.

DOMINI COGNITIVI	PD	PDD	AD
FUNZIONI ESECUTIVE (<i>astrazione, flessibilità mentale, programmazione, sensibilità all'interferenza, controllo inibitorio etc</i>)	++	+++	+++
ATTENZIONE	+	++	++
FUNZIONI VISUO-SPAZIALI	+	++	++
MEMORIA	+	++	+++
immediata	+	++	+++
differita	0	0/+	+++
riconoscimento diff.			
LINGUAGGIO	0/+	+ /+++	+++

Tab. 1 Deficit neuropsicologici nella malattia di Parkinson (PD), nella malattia di Parkinson associata a demenza (PDD) e nella malattia di Alzheimer (AD)

Test	Validità concorrente	Validità discriminativa	Test-retest reliability	Consistenza interna	Principali limiti
MMSE	NV	+++	NV	NV	Sensibilità molto bassa. Non validato nella PD
FAB	+++	+++	+++	+++	Test non globale
MoCA	+++	+++	+++	+++	Bassa specificità
Mini-Mental Parkinson	+++	NV	NV	NV	Assenza di estensiva valutazione clinimetrica
SCOPA-COG	+++	+++	+++	+++	Assenza di items "corticali"
PANDA	+++	++	NV	++	Assenza di items "corticali". Sovrastima della PDD
PD-CRS	+++	+++	++++	+++	Tempo di somministrazione (15-25')
PDD-SS	+++	+++	++	+++	Non sensibile in caso di disfunzioni cognitive lievi

Tab 2. Validità e limiti delle scale cognitive bedside nella PD

NV: non valutato

Nella tabella 2 vengono riportati schematicamente le proprietà clinimetriche ed i principali limiti dei diversi strumenti di valutazione cognitiva presi in considerazione nel testo.

In conclusione, la progressione del disturbo cognitivo nella PD è diversa dalla progressione dementigena che si osserva nella AD, per questo motivo gli strumenti neuropsicologici specificamente ideati per identificare i disturbi cognitivi della AD possono presentare insufficienti proprietà clinimetriche per valutare le disfunzioni cognitive in corso di PD. Il modello attuale di evoluzione di alterazione cognitiva nella PD fino alla demenza è quello di un pattern di alterazione "sottocorticale" che progressivamente si complica con alterazioni "corticali". In questo scenario, gli strumenti neuropsicologici ideali dovrebbero essere, da un lato, di breve e facile somministrazione, dall'altro dovrebbero essere in grado di valutare l'intero spettro dei domini cognitivi più frequentemente affetti nella PD.



BIBLIOGRAFIA:

- Aarsland D, et al. Norwegian ParkWest Study Group. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson Disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009;72:1121-1126.
- Aarsland D et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease. A multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010;75:1062-1069.
- Bollner F et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Role of perceptual and motor factors. *Arch Neurol* 1984;41:485-490.
- Caviness JN et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1272-7.
- Dubois B et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-1626.
- Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997;244:2-8.
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2003;60:387-392.
- Folstein MF et al. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- Hoops S et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2009;73:1738-1745
- Hovestadt A et al. Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:485-487.
- Janvin CC et al. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006;21:1343-1349.
- Kalbe E et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:93-101.
- Mahieux F et al. Mini-Mental Parkinson: first validation study of a new bedside constructed for Parkinson's Disease. *Behav Neurol* 1995;8:15-22
- Marinus J al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61:1222-1228.
- Muslimovic D et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1239-45.
- Nasreddine ZS et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-699.
- Pagonabarraga J et al. Parkinson's disease—cognitive rating scale (PD-CRS): A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:998-1005.
- Pagonabarraga J et al. PDD-Short Screen: A Brief Cognitive Test for Screening Dementia in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2010;25:440-446.
- Petersen RC et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
- Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 2008;255:255-264.
- Weintraub D et al. Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson's disease. *Cogn behave Neurol* 2004;17:195-200.
- Whittington CJ et al. Memory deficits in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28:738-754.
- Williams-Gray CH et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009;132:2958-2969.

VIDEO SESSION ESEMPLIFICATIVO DI TEST COGNITIVI SOMMINISTRABILI IN AMBULATORIO

Francesca Meneghello

Unità Semplice di Riabilitazione Neuropsicologica IRCCS San Camillo, Venezia Lido

La malattia di Parkinson è associata ad un ampio spettro di sintomi di tipo emotivo, cognitivo e comportamentale che possono comparire già nelle fasi iniziali e possono costituire un problema anche più rilevante delle manifestazioni motorie. Nella valutazione ambulatoriale di un paziente affetto da questa patologia, un breve colloquio introduttivo spesso è già molto utile per trarre delle inferenze sul suo profilo cognitivo, sulla situazione affettivo-relazionale e su eventuali problematiche comportamentali. Indubbiamente però, quando si desidera monitorare il paziente nel tempo con un dato quantitativo e non si ha a disposizione un neuropsicologo, risulta più professionale possedere le nozioni tecniche sull'applicazione di un certo numero di strumenti neuropsicologici a rapida somministrazione e, soprattutto sul senso dei dati che otteniamo.

Per gli aspetti cognitivi, oltre a prove sensibili e tarate per cogliere le prime manifestazioni di compromissione delle funzioni esecutive e visuospaziali, cercheremo di inferire, anche da test di screening, quegli items critici per inferire sulla presenza di deficit neuropsicologici e, in particolare, sul coinvolgimento di funzioni corticali oltre che sottocorticali.

Il Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975) è un esempio di prova di screening di grande fama, che ci può dare buone informazioni, ma che spesso viene somministrata con consegne e facilitazioni non previste e quindi con punteggi finali frequentemente non concordanti tra esaminatori diversi. Inoltre, sulla base del risultato a questa singola prova spesso si sono fatte e si fanno inferenze sul profilo cognitivo generale del paziente che ci dicono veramente poco sia sul piano strettamente neuropsicologico che sul piano funzionale.

L'obiettivo finale della valutazione ambulatoriale sarà quello di discriminare (o di selezionare per un approfondimento) tra pazienti con:

- disturbo cognitivo soggettivo
- mild cognitive impairment (MCI)
- deficit cognitivo isolato
- demenza

Per quanto riguarda il concetto di mild cognitive impairment (MCI - Petersen, 2004) anche se alcuni studi suggeriscono che sia predittivo dello sviluppo di demenza, non è noto fino a che punto queste precoci difficoltà rappresentino piuttosto dei cambiamenti della funzionalità frontale e sottocorticale che si stabilizzano nel tempo e siano parte dello spettro di disfunzione dopaminergica. Attualmente vengono ipotizzate diverse forme di MCI: per esempio, nello studio di Caviness et al., 2007, la forma prevalente era a coinvolgimento di dominio singolo (67%), sia di tipo esecutivo (39%) che di tipo amnestico (22%). Anche nel lavoro di Janvin et al., il deficit di singolo dominio non mnesico era il più rappresentato (44.7%), seguito dalla compromissione di domini multipli (39.5%) e quindi dal deficit di singolo dominio mnesico (15.8%).

Per cogliere viraggi verso la patologia in questi diversi domini cognitivi, sono stati

recentemente creati sia strumenti di screening più articolati del M.M.S.E., che batterie specifiche per la malattia di Parkinson.

Il Montreal Cognitive Assessment (MoCa – Nasreddine, 2006) è stato progettato come strumento per un rapido screening del deterioramento cognitivo lieve. Il tempo di somministrazione è di 10 minuti e il massimo punteggio possibile è 30 punti; un punteggio uguale o superiore a 26 è considerato normale. Valuta diversi domini cognitivi:

- Attenzione e Concentrazione (Attenzione sostenuta, Trail Making, serie di 7)
- Funzioni esecutive (fluenza)
- Memoria (richiamo differito)
- Linguaggio (denominazione, ripetizione)
- Abilità visuocostruttive (copia di un cubo e disegno dell'orologio)
- Astrazione
- Calcolo e orientamento

La correzione è rapida: basta aggiungere un punto se la persona ha 12 o meno anni d'istruzione. Il massimo punteggio è di 30 punti. Un punteggio totale uguale o superiore a 26 è considerato normale.

La FAB (Frontal Assessment Battery - Dubois et al., 2000) è una batteria composta da sei sotto-scale volte ad indagare diversi aspetti connessi alle funzionalità dei lobi frontali, più idonea in pazienti di media gravità, con buoni vantaggi relativamente a rapidità di somministrazione. Comprende i seguenti compiti:

- *Somiglianze* - Capacità di concettualizzazione e di ragionamento astratto;
- *Scioltezza lessicale* - Flessibilità cognitiva, utilizzo strategie inusuali;
- *Programmazione motoria* - Organizzazione temporale, mantenimento ed esecuzione di azioni sequenziali;
- *Sensibilità all'interferenza* - Autoregolazione comportamentale in un compito in cui i comandi verbali sono in conflitto con le informazioni sensoriali;
- *Controllo inibitorio* - Inibizione di risposte inappropriate e impulsività;
- *Autonomia ambientale* - Inibizione dell'impulsività e della dipendenza dall'ambiente.

La Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS) comprende subtest che vanno ad esplorare la possibilità di "corticalizzazione", cioè della comparsa di deficit a carico delle funzioni strumentali, sia linguistiche (in un compito di denominazione) che visuospatiali (disegno dell'orologio), oltre a valutare le abilità attentive, esecutive e mensiche.

Per la diagnosi di demenza nella malattia di Parkinson, una task force della Movement Disorder Society (Dubois et al., Movement Disorders, 2007) ha individuato un sistema articolato su 2 livelli di operatività per distinguere tra "possibile" e "probabile" demenza, che in parte si compongono di item e di test già noti.

Il primo livello prevede semplici prove applicabili ambulatorialmente anche da un clinico non particolarmente esperto in neuropsicologia:

- M.M.S.E. (con cut off a 26)
- Deficit cognitivi nelle comuni attività della vita quotidiana documentati tramite intervista al caregiver o mediante Questionario delle pillole (cioè dello schema delle medicine assunte)

- Deficit in almeno 2 delle seguenti prove:
 1. conta dei mesi all'indietro o sottrazione di 7
 2. fluenza per categorie semantiche o disegno dell'orologio
 3. richiamo delle 3 parole, dal M.M.S.E.

Il secondo livello prevede la valutazione di 4 domini (l'efficienza cognitiva globale, le funzioni del circuito fronto-basale, le funzioni strumentali corticali e gli aspetti neuropsichiatrici), con una serie di compiti che, in molti pazienti, non sono somministrabili nell'arco di una singola seduta di 45 minuti e che richiede competenze professionali specifiche.

A questo proposito, stanti anche le possibili sovrapposizioni tra quadri degenerativi tipo Alzheimer e Parkinson-demenza e le ripercussioni di tale compromissione nelle ADL, risulta interessante approfondire la testistica di screening ambulatoriale per i disturbi delle diverse componenti mnesiche (a breve e a lungo termine, episodica e semantica, verbale e visuospatiale) sia in compiti di rievocazione che di riconoscimento.

Per il follow up dei pazienti più gravi, può essere utile inoltre la somministrazione del Severe Mini Mental State Examination (S.M.M.S.E., Harrel et al., 2000), validato anche in italiano (Scala et al., 2002), con buona affidabilità e riproducibilità. Richiede circa 10 minuti di tempo per la somministrazione e si compone di 10 item che indagano le aree cognitive che sono, in qualche modo, valutabili anche nelle fasi più avanzate della demenza: memoria autobiografica, memoria di lavoro, funzioni visuospatiali, comprensione e produzione linguistica, funzioni esecutive.

Oltre agli aspetti cognitivi, nella malattia di Parkinson, a prescindere dai sintomi già più noti quali l'ansia, l'apatia, la depressione (con una prevalenza di circa il 40 – 60%) e alcune manifestazioni di tipo psicotico, esiste un ampio spettro di disturbi comportamentali correlati alla disfunzione dei meccanismi che regolano i processi di rewarding. Recentemente è stata fatta l'ipotesi che questi disturbi di controllo degli impulsi (ICD) compaiano in relazione al tipo di farmaco utilizzato.

Tra i disturbi comportamentali conseguenti si segnalano:

- il gambling patologico
- l'ipersessualità
- il punding
- la dipendenza da levodopa

che sono stati riportati con maggiore frequenza negli ultimi anni. Dapprima gli ICD venivano segnalati maggiormente con l'uso dei DA, ora anche la L-Dopa sembra essere implicata nell'insorgenza degli ICD, in relazione alla sua breve emivita. L'osservazione ambulatoriale potrebbe prevedere tre momenti:

- i questionari autosomministrati
- l'intervista tramite MIDI
- la conferma della diagnosi alla luce dei criteri del DSM IV.

È noto come queste anomalie comportamentali si dispongano in un continuum, tra normalità e patologia e le scale, di per sé non sono in grado di dare queste informazioni. Il DSM IV descrive il disturbo del controllo degli impulsi, ma in maniera piuttosto generica. Sarà il clinico o il neuropsicologo che dovranno stabilire la rilevanza clinica del sintomo, ovvero valutare quanto questa attività sia prevalente nella quotidianità e quanto il paziente fatichi a controllare l'impulso che lo porta a

compiere azioni e a ripeterle nella giornata. Nel DSM IV le caratteristiche comuni riguardano:

- L'incapacità di resistere all'impulso, alla spinta, alla tentazione di un atto pericoloso per la persona o per gli altri
- un crescente senso di tensione o attivazione prima di commettere l'atto
- un senso di piacere, gratificazione o "release" al momento di commettere l'atto.

Le regioni cerebrali potenzialmente coinvolte sono i gangli della base, la corteccia orbitofrontale, l'amigdala e l'ippocampo, che intervengono nell'apprendimento basato sulla ricompensa, nell'inibizione della risposta, nei processi decisionali e nei disturbi con continua ricerca della ricompensa (Volkow & Fowler, 2000; Goldstein, 2002; Koob, 2003; Chambers, 2003).

Strumenti di screening per la ricerca clinica sui disordini impulsivi-compulsivi nella malattia di Parkinson sono il QUIP (Questionnaire For Impulsive - Compulsive Disorders), il MIDI (Minnesota Impulsive Disorders Interview) e il Barratt Impulsiveness Scale (Bis-11).

Sono presenti sezioni dedicate anche ad altri comportamenti coatti come il punding e all'uso dei farmaci.

In sintesi, anche nella consueta attività ambulatoriale possono essere inseriti, a seconda dei tempi disponibili, degli strumenti affidabili di screening (alcuni anche specificatamente designati per questa malattia). Ma, come anche per gli strumenti più noti, vale maggiormente la conoscenza delle corrette modalità di somministrazione e la capacità di analizzare i risultati.

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO DELLE DISTONIE: DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

Giovanni Defazio

*Dipartimento di Neuroscienze ed Organi di Senso, Università degli Studi di Bari
"Aldo Moro"*

Condizioni come il blefarospasmo, la distonia oromandibolare, la distonia cervicale e il crampo dello scrivano sono state in origine considerate di natura psichiatrica. È solo sul finire degli anni 70, ad opera di C.D. Marsden e della sua scuola, che si afferma la natura neurologica di questi disturbi e l'appartenza alla distonia idiopatica di torsione. (Marsden, 1976 a, b; Fahn, 1988). Marsden suggerì anche che le varie forme di distonia focale avessero caratteristiche comuni e originassero da un disordine dei gangli della base. (Marsden, 1976 a,b). Studi successivi classificarono le distonie sulla base di eziologia (forme primarie e secondarie), età di esordio (distonie ad esordio infanto-giovanile e distonie dell'adulto) e distribuzione corporea (forme focali, segmentali, multifocali, generalizzate ed emi-distonia) (Fahn et al., 1998). Studi più recenti hanno dimostrato che le distonie primarie rappresentano uno dei disordini del movimento più frequenti (in particolare le distonie ad esordio adulto) (Defazio et al., 2004), hanno un'origine multifattoriale, possono avere variabile tendenza alla diffusione corporea, e possono infine associarsi a disturbi non motori. I più recenti avanzamenti nella conoscenza delle distonie sono inevitabilmente destinati ad impattare sulla pratica clinica e a modificare il nostro modo di approcciare gli aspetti diagnostici, prognostici e gestionali del paziente distonico.

CONSULTORIO GENETICO

Le distonie sono disordini multifattoriali risultanti dal contributo sinergico di fattori genetici ed ambientali. A tutt'oggi, sono stati identificati due geni (DYT1 e DYT6) e due loci genici (DYT7, DYT13) associati alla malattia (Kramer et al., 1994; Houlden et al., 2010; Leube et al., 2007; Valente et al., 2001). Il gene DYT1 è associato con significativa frequenza a distonie generalizzate ad esordio infanto giovanile anche se è stato segnalato in una famiglia con distonia degli arti ad esordio tardivo. Il gene DYT1 deve essere sospettato e ricercato nei pazienti in cui la distonia esordisce al di sotto dei 26 anni nonché in quelli con esordio dopo i 26 anni che abbiano familiari affetti da distonia ad esordio infanto-giovanile (Kramer et al., 1994). Mutazioni del gene DYT6 (THAP1) sono associate con distonia ad esordio precoce e predominante interessamento cranio cervicale e laringeo (Houlden et al., 2010). Il mancato riscontro di uno dei geni noti non deve fare escludere la componente genetica e la familiarità della malattia (che tuttavia non supera il 60% dei casi ad esordio precoce ed il 20% dei casi ad esordio tardivo) che può essere validamente indagata anche in assenza di un marcatore genetico. L'anamnesi raccolta dal probando non è sufficiente ad identificare i casi familiari in quanto caratterizzata da bassa sensibilità ed insufficiente specificità (Martino et al., 2004). Sono stati validati dei questionari telefonici o autosomministrabili (Aniello et al., 2005) che consentono di identificare familiari affetti da distonia con soddisfacente sensibilità

e specificità. Naturalmente non è possibile, in assenza di un marcatore genetico identificare i portatori sani dell'anomalia genica. I nuclei familiari con distonie primarie sono caratterizzati da una pattern compatibile con una trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta (40-60% nelle forme ad esordio infanto-giovanile, 20% in quelle dell'adulto) (Kramer et al., 1994; Defazio et al., 2006). Questa modalità di trasmissione, unitamente all'esistenza di differenze intrafamiliare nell'età di esordio e nella severità del disturbo (Fletcher et al., 1991), ed all'imperfetta concordanza delle caratteristiche cliniche nei gemelli monozigoti affetti da distonia (Wunderlich et al., 2001), suggeriscono un contributo di fattori ambientali quali: malattie esantematiche che si presentano prima dei 6 anni, che possono precipitare la comparsa di distonia in portatori del gene DYT1 (Saunders-Pullmann et al., 2004); malattie del segmento anteriore dell'occhio (blefariti, cheratocongiuntiviti, dry eye) (Martino et al., 2005; Tsubota et al., 1997), che sono considerate fattori di rischio per blefarospasmo; malattie della gola, che possono rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di una distonia laringea (Schweinfurth et al., 2002; Tanner et al., 2011); attività lavorative caratterizzate dall'esecuzione di compiti motori ripetitivi ed accurati, che possono slantizzare distonie focali della mano (Roze et al., 2009). Infine, è stato suggerito che il fumo di sigaretta e il caffè possano essere fattori protettivi indipendenti per le distonie primarie dell'adulto (Defazio et al., 2007), mentre è negato un rapporto di causalità tra trauma cranici acuti e distonia dell'adulto (Martino et al., 2007).

PROGNOSI

Le varie forme di distonia focale dell'adulto presentano una variabile tendenza alla diffusione a muscoli contigui della sintomatologia distonica. È noto che il blefarospasmo diffonde alla muscolatura oromandibolare e/o cervicale in più della metà dei casi e più frequentemente nel corso dei primi 5 anni di malattia, mentre le distonie che esordiscono nel collo o nell'arto superiore diffondono ai muscoli vicini con minore frequenza e più tardivamente (Abruzzese et al., 2009). I fattori che condizionano la diffusione della sintomatologia distonica sono in gran parte ignoti. Recentemente, tuttavia, lo studio di due casistiche di pazienti affetti da blefarospasmo, una Italiana, l'altra Statunitense, ha suggerito un contributo genetico al fenomeno della diffusione della sintomatologia distonica (Defazio et al., 2009). In particolare, è stato visto che il polimorfismo rs1182 del gene DYT1 sembra essere associato ad un maggior rischio di diffusione della distonia con una sensibilità del 45% ed una specificità del 70% (Defazio et al., 2009). L'esclusione di tale polimorfismo può, pertanto, consentire di identificare i soggetti che hanno minor rischio di diffusione della sintomatologia distonica.

COMORBIDITÀ

Negli ultimi anni, una serie di studi controllati ha documentato l'associazione tra distonia e manifestazioni non motorie come la scoliosi idiopatica nella distonia cervicale dell'adulto (Defazio et al., 2003; Duane, 1998), disturbi del sonno nelle

distonie primarie dell'adulto (non dovute alla sintomatologia motoria, ma in parte confuse da problematiche depressive) (Avanzino et al., 2010; Pause et al., 2011), sintomi compulsivi in pazienti con blefarospasmo e quadri depressivi in portatori sani del gene DYT1 e pazienti con distonie dell'adulto (Fabbrini et al., 2010; Heiman et al., 2004). Le comorbidità psichiatriche potrebbero essere il portato di un background fisiopatologico comune per distonia primaria, disturbo ossessivo compulsivo e depressione, da identificare in una disturbata funzione di circuiti striato-talamo-corticali. Qualunque sia la spiegazione, l'attenzione da parte del neurologo a problematiche non motorie che possono incidere sulla qualità di vita non può che essere giovevole alla gestione del paziente.

BIBLIOGRAFIA

- Aniello MS, Martino D, Masi G, Livrea P, Defazio G. Sensitivity and specificity of a self-administered questionnaire for familial screening of adult-onset dystonia. *Mov Disord.* 2006;21:571-5.
- Avanzino L, Martino D, Marchese R, et al. Quality of sleep in primary focal dystonia: a case-control study. *Eur J Neurol* 2010;17:576-81.
- Brooks A, Thiel A, Angerstein D, et al. Higher prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. *Am J Psychiatry* 1998 Apr;155:555-7 .
- Defazio G, Livrea P, Guanti G, et al. Genetic contribution to idiopathic adult-onset blepharospasm and cranial cervical dystonia. *Eur Neurol* 1993; 33:345-350.
- Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P et al. Primary cervical dystonia and scoliosis. A multicenter case-control study. *Neurology* 2003;60:1012-1015.
- Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, et al. The epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol* 2004; 3:673-678.
- Defazio G, Martino D, Aniello MS et al. A family study on primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77:252-254.
- Defazio G, Martino D, Abbruzzese G, et al. Influence of coffee drinking and cigarette smoking on the risk of primary late onset blepharospasm: evidence from a multicentre case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:877-9.
- Defazio G, Matarin M, Peckham EL, et al. The TOR1A polymorphism rs1182 and the risk of spread in primary blepharospasm. *Mov Disord.* 2009;24:613-6.
- Duane DD. Frequency of scoliosis in cervical dystonia patients and their relatives. *Mov Disord* 1998;13 (suppl 2):99.
- Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, et al. Psychiatric Disorders in Adult-Onset Focal Dystonia: A Case-Control Study. *Mov Disord* 2010, 25: 459-465.
- Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of Dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR, eds. *Dystonia 3. Adv Neurol. Vol. 78.* Philadelphia: Lippincott - Raven, 1998: 1 - 10.
- Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD. Intrafamilial correlation in idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord* 1991; 6:310-314.
- Heiman GA, Ottman R, Saunders-Pullman RJ, et al. Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers. *Neurology* 2004;63:631-637.
- Houlden H, Schneider SA, Paudel R, et al. THAP1 mutations (DYT6) are an additional cause of early-onset dystonia. *Neurology* 2010;74:846-50.
- Kramer PL, Heiman GA, Gasser T, et al. The DYT1 gene on 9q34 is responsible for most cases of early limb-onset idiopathic torsion dystonia in non-Jews. *Am J Hum Genet* 1994;55:468-75.
- Leube B, Rudnicki D, Ratzlaff T, Kessler KR, Benecke R, Auburger G. Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. *Hum Mol Genet* 1996;5:1673-1677.
- Marsden CD. The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer's cramp, and torticollis or axial dystonia). In: Eldridge R and Fahn S (eds), *Adv Neurol* vol 14, Raven Press, New York, 1976 a, pp1 - 10.
- Marsden CD. Blepharospasm-omandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976 b;39:1204-1209.



- Martino D, Aniello MS, Masi G, Lamberti P, Lucchese V, Lamberti S, et al. Validity of family history data on primary adult-onset dystonia. *Arch Neurol.* 2004;61:1569-73.
- Martino D, Defazio G, Alessio G, et al. Relationship between eye symptoms and blepharospasm: A multicenter case-control study. *Mov Disord.* 2005; 20:1564-70.
- Martino D, Defazio G, Abbruzzese G, et al. Head trauma in primary cranial dystonias: a multicentre case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:260-3.
- Paus S, Gross J, Moll-Müller M, et al. Impaired sleep quality and restless legs syndrome in idiopathic focal dystonia: a controlled study. *J Neurol.* 2011 Apr 16. [Epub ahead of print]
- Roze E, Soumaré A, Pironneau I, et al. Case-control study of writer's cramp. *Brain* 2009;132:756-64.
- Saunders Pullman R, Shriberg J, Shanker V, et al. Penetrance and expression of dystonia genes. In: Fahn S, Hallett MK, DeLong MR, eds. *Dystonia 4. Adv Neurol. Vol. 94.* Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2004:121-125.
- Schweinfurth JM, Billante M, Courey MS. Risk factors and demographics in patients with spasmodic dysphonia. *Laryngoscope* 2002;112:220-223.
- Tanner K, Roy N, Merrill RM, et al. Risk and protective factors for spasmodic dysphonia: a case-control investigation. *J Voice* 2011;25:35-46.
- Tsubota K, Fujihara T, Kaido M, et al. Dry eye and Meige's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:439-442.
- Valente EM, Bentivoglio AR, Cassetta E, Dixon PH, Davis MB, Ferraris A, Ialongo T, Frontali M, Wood NW, Albanese A. DYT13, a novel primary torsion dystonia locus, maps to chromosome 1p36.13--36.32 in an Italian family with cranial-cervical or upper limb onset. *Ann Neurol.* 2001 ;49:362-6.
- Wunderlich S, Reiners K, Gasser T, et al. Cervical dystonia in monozygotic twins: case report and review of the literature. *Mov Disord* 2001;16:714-8.

NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI ALLE DISTONIE

Roberto Eleopra

SOC di Neurologia - D.A.I. di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Maria della Misericordia, Udine

La "Distonia" è definita come una "sindrome clinica caratterizzata da contrazione involontaria muscolare continua e sostenuta, che causa frequentemente oscillazioni, movimenti ripetitivi o posture anomali" ed è differenziata semeiologicamente in forma generalizzata, focale, segmentaria o multisegmentaria. L'eziologia può essere primitiva (su base genetica frequentemente) o secondaria.

L'approccio terapeutico per la cura delle distonie deve realizzarsi attraverso i seguenti approcci, non necessariamente sequenziali: a) definizione corretta della diagnosi; b) terapia medica; c) tossina botulinica; d) terapia chirurgica; e) terapia riabilitativa. La terapia medica per le distonie focali appare poi importante anche ai fini diagnostici (test diagnostico per il riconoscimento delle forme di "distonia L-Dopa responsive"). In tal senso, diverse flow-chart prevedono come "approccio medico" un trattamento di almeno tre mesi a dosi basse con L-Dopa (almeno 300 mg/die) per il trattamento di ogni forma di "distonia", al fine di verificare l'ipotesi di una forma "L-Dopa responsiva" (DRD). Per il trattamento medico delle distonie focali la scelta primaria deve però ricadere sul trattamento selettivo con "chemodenervazione locale", in quanto spesso sufficiente per determinare un buon controllo clinico della sintomatologia distonica. Tra queste procedure sono noti i trattamenti con: "blocchi alcolici", "blocchi fenolici" o inoculazione di "doxorubicina". Tali tecniche sono attualmente poco utilizzate o impiegate per particolari casi clinici, perché hanno l'inconveniente di causare distruzione cellulare, con necrosi anche tissutale e "rigenerazione nervosa" con crescita assonale dopo un periodo variabile di tempo. Ormai consolidato in letteratura è invece il trattamento della distonia focale con "tossina botulinica" (EBM di classe A).

Le tossine Botuliniche (ToxBot) sono prodotte da un batterio gram positivo anaerobio, denominato "Clostridium Botulinum" ed hanno un'attività proteasica zinco-dipendente. In coltura, i batteri possono produrre più sierotipi di ToxBot e fino ad ora sono stati identificati sette differenti sierotipi, denominati con le lettere dell'alfabeto: sierotipo A (Tox-A), B (Tox-B), C (Tox-C), D (Tox-D), E (Tox-E), F (Tox-F), G (Tox-G).

La Tox-A fin dagli anni '80 è stata impiegata in clinica per la cura di diverse malattie caratterizzate da "iperattività muscolare". Fu Scott, nel 1981, il primo ad impiegare la Tox-A per la correzione dello strabismo ed in seguito numerosi altri autori la impiegarono per l'emispasmo facciale, per la cura di varie e diverse forme di distonia focale e per numerose altre forme di iperattività muscolare (distonia oromandibolare, crampo scrivano, spasticità, ecc.).

Nell'uomo è comunque emerso come l'inoculazione della Tox-F sia efficace, ma di breve durata nel tempo (circa un mese) quando paragonata alla Tox-A, mentre la Tox-C ha un profilo generale ed un dosaggio simile alla Tox-A. La Tox-B ha effetto se usata ad alti dosaggi anche se studi di confronto con la Tox-A sono ancora in fase di realizzazione.

Le differenti modalità di somministrazione, i dosaggi utilizzabili ed i risultati clinici delle Tox-A e Tox-B nelle varie patologie saranno quindi esposti nel dettaglio nel corso dell'incontro.

Nelle forme di distonia multi-focale la terapia con tossina botulinica non appare invece proponibile per il coinvolgimento di gruppi muscolari estesi, per cui sono generalmente preferiti farmaci ad azione sistemica, tra questi: benzodiazepine, anticolinergici, dopaminoagonisti selettivi, beta-bloccanti, gaba-agonisti (baclofen), ecc. Particolarmente utile appare l'utilizzo di baclofen intratecale, mediante infusione continua con sistema "a pompa sottocutaneo" in casi selezionati, in particolare se con distonia multisegmentaria secondaria e associata a "spasticità".

La somministrazione intratecale di baclofene tramite pompa di infusione (ITB) può rappresentare un'opzione terapeutica nei casi di alcune malattie rare caratterizzate da ipertono. Numerosi articoli in letteratura dimostrano l'efficacia del trattamento intratecale nel ridurre la spasticità in varie patologie, come le paralisi cerebrali infantili (PCI), il trauma cranico, la sclerosi multipla. Ma solo a partire dal 1991 iniziano ad essere pubblicati articoli nei quali viene descritta l'efficacia dell'ITB anche per il trattamento delle distonie.

In alcuni casi che si riferiscono dell'utilizzo dell'ITB per il trattamento delle distonie di pazienti affetti da patologie rare (S. di Aicardi-Goutières, di Lesch-Nyhan, di Leigh, Distonie idiopatiche o progressive ad eziologia sconosciuta, malattie di Hallervorden-Spatz, di Wilson, di Huntington, aciduria metilmalonica o glutarica, Dystonic Storm ecc.), i risultati sono discordanti e generalmente si riferiscono a valutazioni soggettive e non oggettive. Nonostante la scarsità dei dati presenti esiste un assenso generale sulla maggiore efficacia a medio-lungo termine nelle patologie non degenerative.

La terapia intratecale rappresenta un trattamento farmacologico di tipo sistemico completamente reversibile. Al paziente viene impiantato un sistema composto da una pompa (infusore di farmaco), solitamente posizionato a livello dell'addome sotto la fascia muscolare, e da un catetere che, passando sotto la cute, permette di somministrare il farmaco direttamente nello spazio subaracnoideo. Prima di procedere all'impianto, si può sottoporre il paziente ad un test di efficacia del farmaco durante il quale viene somministrata con una puntura lombare una dose standard di baclofene. La funzione del test è quella di verificare l'efficacia del farmaco nella riduzione dell'ipertono/distonie dopo 4 ore. In generale la durata dell'effetto permane per un intervallo di 8-10 ore ed in base a quanto osservato si decide l'eventuale impianto del sistema d'infusione. Nelle distonie appare molto più utile un "test con catetere intratecale provvisorio" e connesso a pompa esterna. Gli effetti clinici dell'ITB possono essere ricondotti alla riduzione dell'ipertono/distonie che interferiscono con la riabilitazione e le funzioni del paziente facilitando la mobilità, il nursing, migliorando il comfort, a volte il sonno.

Il principale vantaggio della somministrazione intratecale è l'utilizzo di dosaggi di farmaco 100 volte inferiori rispetto alla terapia orale, questo comporta per i pazienti una maggiore efficacia e una minore probabilità di effetti collaterali dovuti al farmaco. Inoltre i sistemi infusionali sono regolabili dall'esterno per via telemetrica con un apposito programmatore che permette di variare la dose di farmaco somministrata in funzione delle necessità del paziente. Nel periodo successivo all'impianto, il paziente deve recarsi periodicamente in ospedale per la ricarica del serbatoio.

La terapia con Baclofen intratecale non modifica né la malattia né il suo decorso, si tratta infatti di un trattamento sintomatico il cui compito è alleviare il sintomo bersaglio (spasticità e/o distonia). La riduzione dell'ipertono può portare ad un miglioramento del quadro clinico, ma talvolta la progressione della patologia può nel tempo rendere insufficiente l'effetto del farmaco.

In conclusione, esiste un generale consenso sull'efficacia dell'ITB nella riduzione delle distonie, in particolar modo nelle distonie secondarie, ma sono necessari studi scientifici rigorosi che ne dimostrino l'evidenza.

In questi ultimi anni la neurochirurgia funzionale stereotassica ha poi determinato un notevole e crescente interesse nella comunità scientifica per il trattamento di diversi disordini del movimento, in particolare per la cura della malattia di Parkinson e le Distonie.

La neurostimolazione intracerebrale profonda (DBS), rappresenta infatti una terapia di scelta per la distonia generalizzata, quando la gravità della disabilità o le complicazioni cliniche non siano più gestibili con i farmaci *x os*. In casi ben selezionati la percentuale di miglioramento post-chirurgico può essere rilevante, determinando un miglioramento medio del 70-80% circa nelle forme primarie.

In questi ultimi anni, numerose segnalazioni sono state pubblicate al riguardo e alcuni concetti più chiari sembrano delinearsi per quanto riguarda i risultati a distanza, anche se i criteri di selezione dei pazienti non sono ancora ben definiti e condivisi dai vari gruppi. La DBS appare comunque indicata principalmente per le forme di "distonia primaria", in particolare se geneticamente trasmesse (DYT-1 positive) e di tipo generalizzato e grave. In particolare, i risultati migliori (90-100% di miglioramento) sono evidenti per coloro i quali presentino una distonia segmentaria "mobile" o d'azione, che può anche presentare un drammatico miglioramento già dopo alcuni giorni di stimolazione, mentre i soggetti affetti da forme di "distonia primaria" prevalentemente assiale o "fissa" hanno un miglioramento più lento nel tempo (giorni-mesi), a volte in parte limitato da "retrazioni osteo-articolari" croniche anche se, pure per questi casi, il miglioramento appare significativo (75-90%). Negli ultimi anni sono stati poi operati diversi soggetti con "distonia primaria" focale, segmentaria o multisegmentaria, con buoni risultati, per cui la DBS può essere proposta anche in questi casi se vi è una documentata "resistenza" alle comuni terapie (farmacologiche o tossina botulinica). Scarsa e meno certa è invece la risposta alla DBS per le forme di "distonia secondaria" o "lesionale" (sia generalizzata, che emi- o multi-segmentaria) ove i benefici della DBS non sembrano essere superiori al 50%. I migliori risultati a distanza, secondo quanto riportato in letteratura, sembrano comunque correlati ad un corretto posizionamento elettrocateri nella porzione ventro-postero-laterale del GPi e, in tale ottica, un monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio appare un requisito indispensabile, anche in base alla nostra esperienza.

BIBLIOGRAFIA:

1. Goldman JG, Comella CL (2000). Treatment of dystonia. *CI Neuropharm* 26: 102-108
2. Roubertie A Roubertie A, Echenne B, Cif L, Vayssiere N, Hemm S, Coubes P. (2000). Treatment of early-onset dystonia: update and a new perspective. *Childs Nerv Syst*.16(6):334-40.
3. Montecucco C, Schiavo G (1994) Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins. *Quart Rev Biophys* 28: 423-72
4. Scott AB (1981) Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol* 89: 734-70

5. Elston JS (1992) The management of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 239: 5-8
6. Grandas F, Elston J, Quinn N et al. (1991) Blepharospasm: A review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 51:767-72
7. Jankovic J, Hallett M, (1994) eds. *Therapy with Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker
8. Chen R, Karp BI, Hallett M (1998) Botulinum toxin type F for treatment of dystonia: long-term experience, *Neurology* 51(5): 1494-96
9. Mezaki T., Kaji R, Kohara N et al. (1995) Comparison of therapeutic efficacies of type A and F botulinum toxins for blepharospasm: a double-blind, controlled study. *Neurology* 45: 506-8
10. Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O et al. (1997) Botulinum neurotoxin serotype C: a novel effective botulinum toxin therapy in human. *Neurosci Lett* 224: 91-4
11. Brin MF, Lew MF, Adler CH et al. (1999) Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 53:1431-38
12. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD et al. (1999) Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology* 53:1439-46
13. Lew MF, Adornato BT, Duane DD et al. (1997) Botulinum toxin type B: a double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 49: 701-7
14. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Dis* 2006; 21(sup14): S219-S237.
15. Pollak P, Benabid AL, Krack P, Limousin P, Benazzouz A. Deep brain stimulation. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 1085-1101.
16. Gross RE, Lozano AM. Advances in neurostimulation for movement disorders. *Neurol Res* 2000; 22:247-258.
17. Pollak P. Deep brain stimulation, teaching course on movement disorders. In: *American Academy of Neurology*, editor. St Paul, Mn: 1999: 1-20.
18. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffman D, Benazzouz A, Benabid AL. Decrease in akinesia seems to result from chronic electrical stimulation in the external (GPe) rather than internal (GPi) pallidum - Reply. *Mov Disord* 1999; 14:537-539.
19. Cooper IS (1976) 20-year follow-up of the neurological treatment of dystonia musculorum deformans. *Adv Neurol* 14:423-452.
20. Vercueil L, Krack P, Pollak P (2002) Results of deep brain stimulation for dystonia: a critical reappraisal. *Mov Dis* 17(supp.3): S89-93
21. Kumar R, Dagher A, Hutchison WD et al. (1999) Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 53(4):871-74.
22. Vitek J, Bakay R (1997) The role of pallidotomy in Parkinson's disease and dystonia. *Curr Opin Neurol* 10:332-39
23. Lozano AM, Kumar R, Gross RE et al. (1997) Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Dis* 12:865-870.
24. Vitek J (1997) Stereotaxic surgery and deep brain stimulation for movement disorders. In: Watts R, Koller W (eds) *Movement disorders: neurologic principles and practice*. New York McGraw-Hill: 237-255.
25. Vercueil L, Pollak P, Fraix V et al. (2001) Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol* 248(8):695-700.
26. Volmann J, Benecke R (2002) Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Dis* 17(supp.3): S112-115.
27. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N et al. (2000) Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 355(9222):2220-21.
28. Krauss JK, Pohle T, Weber S et al. (1999) Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet* 354(9181):837-38.
29. Wang S, Liu X, Yianni J, Green AL, Joint C, Stein JF, Bain PG, Gregory R, Aziz TZ (2006) Use of surface electromyography to assess and select patients with idiopathic dystonia for bilateral pallidal stimulation. *J Neurosurg* 105(1):21-5.
30. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Newton A, Rektor I, Savoirdo M, Valls-Sole J. (2006) A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 13(5):433-44.
31. Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, Vittini P, Pelissolo A, Cottencin O, Vercueil L, Houeto JL,

- Krystkowiak P, Agid Y, Destee A, Pollak P, Vidailhet M; French SPIDY Study Group. INSERM U679 (2006) Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation., *Neurology and Experimental Therapeutics*. *Neurology* 66(10):1556-8.
32. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tezenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destee A, Pollak P; French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group. (2005) Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med*. 352(5):459-467.
 33. Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V. (2004) Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* 55(6):1361-1368.
 34. Bittar RG, Yianni J, Wang S, Liu X, Nandi D, Joint C, Scott R, Bain PG, Gregory R, Stein J, Aziz TZ. (2005) Deep brain stimulation for generalised dystonia and spasmodic torticollis. *J Clin Neurosci* 12(1):12-16.
 35. Pereira EA, Aziz TZ. Parkinson's disease and primate research: past, present, and future. *Postgrad Med J*. 2006 May;82(967):293-9.
 36. Bhidayasiri R. Dystonia: genetics and treatment update. *Neurologist*. 2006 Mar;12(2):74-85.
 37. Venkatesan A, Frucht S. Movement disorders after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol Clin*. 2006 Feb;24(1):123-32.
 38. Miranda-Lloret P, Pascual-Martín B, Arrese-Regañón I, Pérez-Núñez A, Alday-Anzola R, Díez-Lobato R. [Neurochemical treatment of Parkinson's disease and essential tremor]. *Rev Neurol*. 2004 Nov 16-30;39(10):978-83.
 39. Roubertie A, Leydet J, Rivier F, Humbertclaude V, Cheminal R, Echenne B. [Movement disorders in childhood: therapeutic update]. *Arch Pediatr*. 2004 Aug;11(8):951-4.
 40. Fraix V, Pollak P, Chabardes S, Ardouin C, Koudsie A, Benazzouz A, Krack P, Batir A, Le Bas JF, Benabid AL. [Deep brain stimulation]. *Rev Neurol (Paris)*. 2004 May;160(5 Pt 1):511-21.

EPISODI MOTORIO COMPORTAMENTALI COMPLESSI PARASONNICI NELLE SINDROMI PARKINSONIANE

Raffaele Manni, Michele Terzaghi

Unità di Medicina del Sonno, Istituto Neurologico Nazionale IRCCS "Fondazione C. Mondino", Pavia

La malattia di Parkinson mantiene in sonno il suo carattere paradossale di "paralysis agitans", ossimoro con cui fu battezzata nell'800 da Sir James Parkinson. Infatti, a fronte della scomparsa del tremore e dell'accentuazione della bradicinesia con netta riduzione, se non abolizione, dei movimenti fisiologici globali corporei, si assiste nel sonno di questi pazienti alla comparsa di movimenti fasici con vari pattern di organizzazione, topografia e complessità, dal mioclono frammentario ai movimenti periodici degli arti inferiori fino ai movimenti bruschi e scenici del disturbo comportamentale in sonno REM (REM Sleep Behavior Disorder, RBD), durante il quale ci può anche essere eloquio, talora stentoreo e fluente. Sono inoltre possibili, benchè più rari, fenomeni ancora più complessi con abbandono del letto e wandering, nel contesto di risvegli confusionali dal sonno NREM o REM.

La prevalenza dei disturbi motorio comportamentali complessi in sonno differisce nella malattia di Parkinson e nelle sindromi parkinsoniane e i differenti tipi di episodi meritano approcci terapeutici differenti.

La presente trattazione si propone di illustrare in modo sintetico i quadri di presentazione clinica di episodi motorio comportamentali complessi nella malattia di Parkinson e nei parkinsonismi, con particolare riguardo alla diagnosi differenziale.

REM BEHAVIOUR DISORDER

La prevalenza del RBD è stimata intorno al 30% nella malattia di Parkinson, fino al 80-95% nella Atrofia Multi Sistemica e al 50-80% nella malattia di Lewy Body, tanto da costituire, in quest'ultima, criterio diagnostico, benchè minore e solo supportivo¹.

Il pattern motorio comportamentale del RBD nel Parkinson e nei parkinsonismi non è sostanzialmente differente da quello descritto nel cosiddetto RBD criptogenico o incidentale².

Il pattern a un osservatore è quindi quello tipico dell'"enacted dream", cioè la sensazione che il paziente stia interagendo con un sogno. Il quadro di più frequente osservazione è quello di un paziente che sembra essere alle prese con un sogno violento, con tematiche di aggressione e difesa che si riflettono nel comportamento del paziente (il quale grida, impreca, può sferrare calci e pugni, provocando contusioni a sè e al bed partner). Benchè raramente, sono stati segnalati anche casi di RBD nel Parkinson con comportamenti di abbandono del letto e deambulazione. Sono tuttavia segnalati accanto ai quadri suddetti, pattern in cui i soggetti non hanno comportamenti agitati e bruschi, ma invece pattern motori che ricalcano normali atti della vita quotidiana e sembrano riflettere situazioni oniriche piacevoli con possibilità anche, e contrariamente a quanto si credeva in passato, di comportamenti a contenuto appetitivo erotico.

EPISODI IN FASE DI AROUSAL DA SONNO NREM O REM

In due indagini sistematiche da noi condotte su base clinica e video-polisonnografica notturna (dati parzialmente pubblicati)³ sono stati individuati episodi in fase di arousal da sonno NREM e REM con presentazione clinica di due tipi:

- Episodi simil- RBD che ne mimano le tipiche caratteristiche ma che insorgono, sul fronte di un arousal dal sonno NREM o dal sonno REM. Episodicamente è stato rilevato che l'arousal su cui l'episodio insorge è un arousal apnea relata. Tali episodi sono stati osservati nel 5% di soggetti con malattia di Parkinson e nel 17% circa dei soggetti con Parkinson demenza e Demenza di Lewy Body.
- Episodi con caratteri di arousal confusionale nel cui contesto si verificano acting out motorio-comportamentale a vario contenuto, tra cui abbandono del letto e wandering. Episodi di questo tipo sono stati documentati in circa il 20% nel Parkinson Demenza e nella Demenza di Lewy Body.

EPISODI DI OVERLAP PARASONNIA NREM/REM

Si tratta di rari quadri a fenomenologia clinica particolarmente complessa, caratterizzati dalla coesistenza di elementi tipici del RBD e dei fenomeni più propri delle parasonnie dell'arousal del sonno NREM (sonnambulismo, pavor notturno, risveglio confusionale).

PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI

La diagnosi differenziale degli episodi motorio comportamentali complessi parasonnici, si pone in prima istanza, anche nell'ambito della malattia di Parkinson e dei parkinsonismi, rispetto alle crisi epilettiche (in particolare a crisi notturne del lobo frontale e temporale, evenienza rara ma non impossibile nel contesto di tali malattie neurodegenerative) o ad episodi su base tossico-dismetabolica o infettiva. Gli episodi parasonnici vanno poi distinti tra loro, con definizione in particolare del RBD rispetto a fenomeni correlati al sonno NREM/REM o a fenomeni di overlap parasonnia.

La diagnosi solo clinica di RBD, affidata ai rilievi anamnestici e/o alla somministrazione di scale ad hoc¹, è una diagnosi destinata a rimanere di sola probabilità. La diagnosi di certezza si raggiunge solo con il supporto di una polisonnografia notturna, meglio se con abbinato sistema video, disponibile oggi, con relativo abbattimento dei costi, anche in sistemi portatili, impiantabili in camera di degenza o al domicilio.

La genesi degli episodi comportamentali complessi, parasonnici, nel contesto della malattia di Parkinson e dei parkinsonismi, è spesso multifattoriale con il contributo di fattori legati alla neurodegenerazione, alle terapie e alle comorbidità, tra cui quelle più propriamente ipniche.

Pertanto l'approccio diagnostico non dovrebbe mai limitarsi solo alla definizione degli episodi in sé ma indagare anche gli aspetti possibili iatrogeni e della comorbidità ipnica, in particolare dei disturbi respiratori sonno-relati. Tale

atteggiamento diagnostico impronterà di riflesso quello terapeutico, non limitandolo a quello meramente farmacologico che, per quanto riguarda il RBD, non differisce secondo le attuali indicazioni della letteratura, da quello per il RBD criptogenico e consiste nella somministrazione di basse dosi di Clonazepam serale o di Clonazepam e Melatonina. Non esistono invece evidenze in letteratura che incoraggino il trattamento del RBD con dopaminoagonisti.

BIBLIOGRAFIA

1. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann NY Acad Sci.* 2010 Jan;1184:15-54.
2. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep.* 2002 Mar 15;25(2):120-38.
3. Manni R et al. Complex Paroxysmal Nocturnal Behaviors in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2010 15;25(8):985-90

DISTURBI MOTORI SEMPLICI NELLE SINDROMI PARKINSONIANE: LA SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO

Federica Provini

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Bologna

INTRODUZIONE

La Sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è un disturbo del movimento sonno-correlato, caratterizzato dalla necessità impellente di muovere gli arti, soprattutto le gambe, associata ad un fastidio mal definibile. Il disturbo si manifesta soprattutto alla sera, in particolare quando il paziente si prepara per il sonno notturno, e viene alleviato dal movimento. La diagnosi è clinica, secondo 4 criteri diagnostici essenziali, stabiliti dal Gruppo Internazionale di Studio della RLS –IRLSSG- (Allen et al., 2003):

- necessità di muovere le gambe, solitamente associata o dovuta ad una sensazione sgradevole
- i sintomi iniziano o peggiorano in periodi di inattività
- i sintomi scompaiono completamente o parzialmente con il movimento, almeno per tutto il tempo in cui il movimento continua
- i sintomi peggiorano la sera o la notte o compaiono solo la sera o durante la notte.

Questi criteri diagnostici non sono purtroppo esclusivi della RLS; anche pazienti che presentano altre situazioni cliniche, (per esempio i crampi notturni), possono rispondere positivamente a questi criteri. Si tratta dei cosiddetti “mimics” (Hening et al., 2009).

La RLS può essere primaria, spesso genetica, o secondaria a carenza di ferro, neuropatie, insufficienza renale; può inoltre presentarsi in gravidanza, più frequentemente nel terzo trimestre. L'eziologia della RLS non è ancora nota. Sebbene il meccanismo fisiopatologico rimanga sconosciuto, la risposta della RLS ai farmaci dopamino-agonisti ha fatto ipotizzare che la malattia sia dovuta ad una disfunzione dopaminergica (Allen et al., 2003). Alcuni autori hanno quindi ipotizzato che la RLS e la malattia di Parkinson (MP) possano essere accomunate dallo stesso meccanismo patofisiologico.

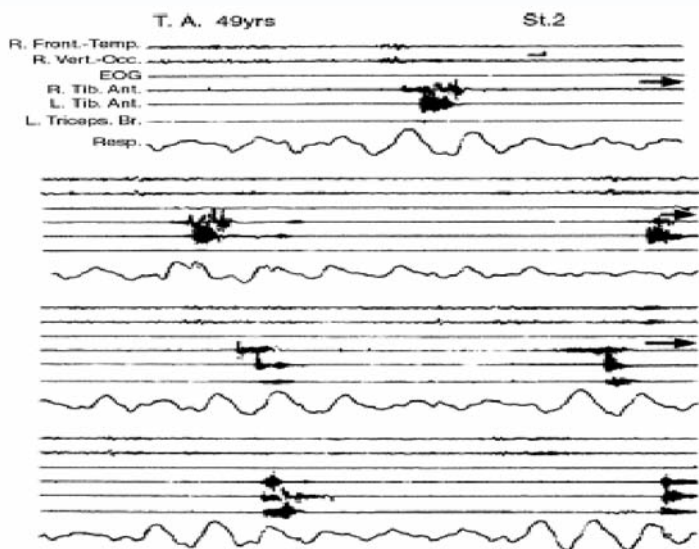
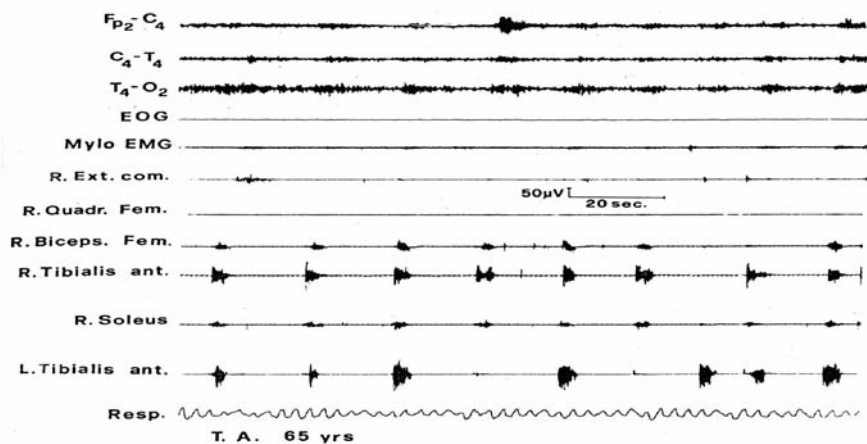
La prevalenza della RLS, nella popolazione generale, varia tra il 4% ed il 10%, a seconda degli studi ed aumenta con l'età (Garcia-Borreguero et al., 2006; Ghorayeb e Tison, 2009).

In circa il 90% dei casi sono presenti movimenti periodici degli arti inferiori (PLM), sia durante il sonno (PLMS) che durante la veglia (PLMW).

I PLM sono movimenti periodici, ripetitivi (solitamente ogni 20-40 secondi), stereotipi, (tipicamente caratterizzati da un estensione dell'alluce), che si manifestano soprattutto nelle fasi di sonno leggero NREM.



PLMS: la contrazione del muscolo tibiale anteriore, nello stesso soggetto, nel corso della notte, può caratterizzarsi per componenti prevalentemente toniche o miocloniche.



Estratti di due tracciati polisonnografici che mostrano movimenti periodici degli arti in sonno (PLMS). In alto: i movimenti periodici degli arti inferiori si ripetono durante il sonno, ogni 20-40 sec, interessando in modo sincrono entrambi gli arti inferiori.

In basso, i PLMS interessano anche gli arti superiori (tricipite brachiale; penultimo canale).

ASSOCIAZIONE TRA MALATTIA DI PARKINSON E RLS

Pur avendo presente che RLS e MP sono due malattie diverse, esse sono accomunate dalla buona risposta alla terapia dopaminergica e dalla presenza di movimenti periodici degli arti (PLM) (Rye et al., 2002).

Alcuni studi in letteratura hanno valutato la prevalenza della RLS nella MP. Si tratta

di un numero ristretto di lavori, di cui solo alcuni caso-controllo, (Krishnan et al., 2003; Nomura et al., 2006; Loo e Tan, 2008; Calzetti et al., 2009). I risultati sono contrastanti (Iranzo et al., 2007). La prevalenza della RLS nella MP varia grandemente (da 0% a circa il 50%); talvolta è maggiore rispetto ai controlli (vedi tabella).

Un unico studio in letteratura, condotto con questionari su 23.119 professionisti di ambito sanitario, riporta come gli uomini affetti da RLS abbiano più spesso anche una MP associata (Gao et al., 2010).

Prevalenza della RLS nella Malattia di Parkinson (MP)

Autore	Tipo di studio	Criteri IRLSSG	Pazienti con MD	Prevalenza RLS	Commento
Lang and Johnson (1987)	Studio di coorte		100	0%	Il 68% dei pazienti che non riescono a stare fermi si muove per sintomi legati alla malattia di Parkinson; nel 26% dei casi viene posta diagnosi di acatisia.
Ondo et al (2002)	Studio di coorte	+	303	20.8%	Livelli di ferritina ridotti nei pazienti con MP/RLS.
Tan et al (2002)	Studio di coorte	+	125	0%	Benchè la sensazione di irrequietezza agli arti sia riportata nel 15.2% dei pazienti, nessuno risponde ai criteri diagnostici internazionali (IRLSSG) per la diagnosi di RLS.
Kumar et al (2002)	Studio caso-controllo		149	14.1%	I sintomi della RLS sono indagati con una sola domanda.
Krishnan et al (2003)	Studio caso-controllo	+	126	7.9%	E' il primo studio caso-controllo che applica i criteri internazionali per la diagnosi di RLS. Nei controlli, la RLS ha una prevalenza dello 0.8%.
Braga-Neto et al (2004)	Studio di coorte		86	49.9%	L'indagine sulla RLS avviene all'interno di uno studio complessivo volto a caratterizzare i disturbi del sonno nella MP.
Nomura et al (2006)	Studio caso-controllo	+	165	12%	Nella popolazione di controllo la RLS ha una prevalenza del 2.3%.
Gomez-Esteban et al (2007)	Studio di coorte	+	114	21.9%	Alcuni pazienti affetti da acatisia o problemi motori nel sonno possono essere stati diagnosticati come affetti da RLS.
Loo and Tan (2008)	Studio caso-controllo	+	200	3%	L'associazione tra RLS e MP è debole (prevalenza della RLS nella popolazione di controllo pari a 0.5%). La diagnosi di RLS è supportata dalla polisomnografia.
Lee et al (2009)	Studio di coorte	+	447	16.3%	La prevalenza della RLS nei pazienti con MP ma ancora non in trattamento è paragonabile alla prevalenza della RLS nella popolazione generale.
Peralta et al (2009)	Studio di coorte	+	113	24%	Nella maggior parte dei pazienti che la riferivano, la necessità di muovere le gambe associata ad una sensazione spiacevole era in rapporto alle fluttuazioni dell' effetto terapeutico sui sintomi parkinsoniani.
Calzetti et al (2009)	Studio caso-controllo	+	118	12.7%	Tutti i pazienti con MP sono in terapia (pochi hanno fluttuazioni). Sono state escluse le forme secondarie di RLS. Non vi è una maggior prevalenza della RLS nei pazienti con MP rispetto ai controlli (prevalenza: 6.3%).
Verbaan et al (2010)	Studio di coorte	+	269	11%	La prevalenza della RLS nella MP è simile a quella della popolazione generale.

In sintesi, benché alcuni dati sembrino indicare che la RLS sia più frequente nei pazienti con MP, è necessario considerare che non tutti gli studi hanno incluso un gruppo di controllo. Inoltre i criteri diagnostici internazionali per la RLS, anche quando utilizzati, non sono stati validati per i pazienti affetti da MP. È quindi possibile che, almeno in parte, il riscontro di una maggior prevalenza di RLS nella MP possa essere attribuita a sintomi che mimano la RLS (Gomez-Esteban et al., 2007). Per alcuni autori, l'associazione RLS e MP rimane ad oggi troppo debole (Loo e Tan, 2008); per altri quantomeno controversa.

CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MP E RLS

Secondo alcuni studi, i pazienti affetti da MP e che manifestano la RLS hanno una maggior durata di malattia (MP), maggiori disabilità, disturbi cognitivi ed una maggior durata di trattamento con farmaci antiparkinsoniani rispetto ai pazienti non affetti da RLS (Lee et al., 2009; Zoccolella et al., 2011). Tali dati non sono stati confermati da altri (Videnovic e Comella, 2011; Verbaan et al., 2010).

MALATTIA DI PARKINSON E MOVIMENTI PERIODICI DEGLI ARTI (PLM)

I movimenti periodici degli arti durante il sonno si riscontrano in circa il 80-90% dei pazienti affetti da RLS. I PLMS sono inoltre molto comuni negli anziani dove spesso costituiscono un reperto occasionale nel corso di uno studio polisonnografico.

Non ci sono studi che abbiano valutato se i PLMS siano più frequenti nei pazienti con MP e RLS rispetto ai pazienti con MP ma senza RLS. Gli studi polisonnografici hanno documentato PLMS sia nei pazienti con MP idiopatica che nei parkinsonismi associati a mutazioni della parkina, sia con che senza trattamento farmacologico (Iranzo et al., 2007).

La relazione tra RLS/PLMS ed eccessiva sonnolenza diurna nella MP non è stata studiata estensivamente. I dati disponibili tuttavia sembrano indicare che i PLMS non sono uno dei fattori determinanti che contribuiscono alla frammentazione del sonno e alla sonnolenza diurna dei pazienti affetti da MP (Brag-Neto et al., 2004; Ondo et al., 2002).

Infine, i PLMS possono aumentare nei pazienti con MP trattati con la stimolazione subtalamica bilaterale probabilmente perché questo tipo di chirurgia determina la riduzione o la sospensione della terapia dopaminergica.

STUDI GENETICI E PATOFISIOLOGIA

Le caratteristiche genetiche delle due malattie sono diverse.

Tra i pazienti affetti da RLS una storia familiare positiva si ritrova in più del 50% dei casi. Una familiarità positiva è un criterio di supporto per la diagnosi (Allen et al., 2003). Attualmente gli studi genetici della RLS hanno documentato l'associazione con 3 diversi loci sul cromosoma 2 (MEIS 1), sul 6 (BTBD9) e sul 15 (MAP2K5 e LPXCOR1), senza differenze tra i casi sporadici ed i casi familiari (Möller et al., 2010).

La caratteristica patologica della MP sono i corpi di Lewy che non caratterizzano la RLS. Anche dalle forme secondarie si possono trarre alcune conclusioni. La RLS può manifestarsi in corso di uremia, gravidanza, deficienza di ferro, polineuropatia, radicolopatia, mielopatie o in seguito all'assunzione di farmaci (neurolettici, metoclopramide, SSRI).

A parte il ruolo dei neurolettici, sia per provocare la MP che per la RLS, ed i bassi livelli di ferritina, comuni sia nei pazienti con MP che nei pazienti con RLS, le forme secondarie di queste due patologie non hanno nulla in comune.

DIAGNOSI DI RLS E PD - STUDI NEUROFISIOLOGICI

La risposta alla terapia con farmaci dopamino-agonisti supporta sia la diagnosi di RLS che quella di MP (Stiasny-Kolster et al., 2006).

Gli studi SPECT non hanno dimostrato una riduzione dell'attività dei gangli della base nei pazienti con RLS (Poewe and Hogl, 2004).

Le tecniche di neuro-immagine hanno dimostrato che la densità del trasporto pre-sinaptico di dopamina è normale nei pazienti con RLS mentre è ridotta nei pazienti con MP (Eisensehr et al., 2001).

Per quanto riguarda la RLS, anche il metabolismo del ferro sembra avere un ruolo patofisiologico, tanto che livelli di ferritina inferiori a 50 µg/L correlano con la gravità della RLS. In accordo con questi dati, nella substantia nigra e nel putamen dei pazienti con RLS, all'autopsia, i depositi di ferro sono ridotti. Al contrario, è noto come il contenuto di ferro nella substantia nigra dei pazienti con MP sia aumentato. Queste osservazioni sono anche supportate dagli studi con ultrasuoni, in cui nei pazienti con MP si ritrova un'iperecogenicità della sostanza nigra, (a favore di un'aumentata concentrazione di ferro), mentre nei pazienti con malattia di RLS si ritrova un'ipocoecogenicità, anche quando comparati con i soggetti di controllo, (a favore di una ridotta concentrazione di ferro). Sempre utilizzando gli ultrasuoni, nei pazienti con MP e RLS si ottengono gli stessi risultati dei pazienti con solo MP dimostrando che la patogenesi delle due malattie è differente (Kwon et al., 2010).

In sintesi, nonostante MP e RLS abbiano in comune la buona risposta ai farmaci dopamino-agonisti e la suggestione di un'aumentata incidenza della RLS nei pazienti con MP, queste due malattie sono due entità distinte. Mentre i pazienti con RLS hanno ridotte riserve di ferro nelle aree dopaminergiche senza deplezione di cellule dopaminergiche (Connor et al., 2003), i pazienti con PD mantengono un elevato contenuto di ferro nei gangli della base (Graham et al., 2000).

I risultati suggeriscono quindi che nella patofisiologia di entrambe le malattie sono coinvolte popolazioni neuronali identiche o simili ma in modi differenti.

TERAPIA DELLA RLS NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Quando RLS e MP coesistono, l'approccio farmacologico include farmaci dopaminergici (ropinirolo, pramipexolo), farmaci anticonvulsivanti (gabapentin), clonazepam ed oppioidi. La levodopa non è utilizzata per il trattamento della RLS a causa della frequente possibilità di determinare "augmentation" (i sintomi della

RLS, cioè, compaiono precocemente durante il giorno e i distretti affetti sono più estesi) (Garcia-Borreguero et al., 2008). I dopaminoagonisti sono considerati il trattamento di prima scelta ma non sono stati valutati adeguatamente nella terapia della RLS nella MP.

CONCLUSIONI

Al momento attuale, l'evidenza di una possibile associazione tra RLS e MP rimane limitata. Sono necessari ulteriori studi clinici, farmacologici, di neuro-immagine e genetici per confermare questo dato.

BIBLIOGRAFIA

- Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003;4(2):101-19.
- Braga-Neto P, da Silva-Junior FP, Sueli Monte F, de Bruin PF, de Bruin VM. Snoring and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004;217:41-5.
- Calzetti S, Negrotti A, Bonavina G, Angelini M, Marchesi E. Absence of co-morbidity of Parkinson disease and restless legs syndrome: a case-control study in patients attending a movement disorders clinic. *Neurol Sci.* 2009;30(2):119-22.
- Connor Jr, Boyer PJ, Menzies SL, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003;61:304-9.
- Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, von Lindener H, Gildehaus FJ, Trenkwalder C, Tatsch K. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology.* 2001;57(7):1307-9.
- Gao X, Schwarzschild MA, O'Reilly EJ, Wang H, Ascherio A. Restless legs syndrome and Parkinson's disease in men. *Mov Disord.* 2010;25(15):2654-7.
- García-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. *Sleep Med Rev.* 2006;10(3):153-67.
- García-Borreguero D, Allen RP, Benes H, et al. Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: concept and management. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl 18:S476-84. Erratum in: *Mov Disord.* 2008 Jun;23(8):1200-2.
- Ghorayeb I, Tison F. Epidemiology of restless legs syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2009;165(8-9):641-9.
- Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Tijero B, Velasco F, Barcena J, Rouco I, Lezcano E, Lachen MC, Jauregui A, Ugarte A. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(13):1912-6.
- Graham JM, Paley MN, Grünewald RA, Hoggard N, Griffiths PD. Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence. *Brain.* 2000 Dec;123 Pt 12:2423-31. Erratum in: *Brain* 2001 Jun;124(Pt6):1258.
- Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med.* 2009;10(9):976-81.
- Irazzo A, Comella CL, Santamaria J, Oertel W. Restless legs syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases of the central nervous system. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl 18:S424-30.
- Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. *Mov Disord.* 2003;18(2):181-5.
- Kumar S, Bathia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:775-81.
- Kwon DY, Seo WK, Yoon HK, Park MH, Koh SB, Park KW. Transcranial brain sonography in Parkinson's disease with restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2010;25(10):1373-8.
- Lang AE, Johnson K. Akathisia in Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:477-81.
- Lee JE, Shin HW, Kim KS, Sohn YH. Factors contributing to the development of restless legs syndrome in patients with Parkinson disease. *Mov Disord.* 2009;24(4):579-82.
- Loo HV, Tan EK. Case-control study of restless legs syndrome and quality of sleep in Parkinson's

- disease. *J Neurol Sci.* 2008;266(1-2):145-9.
- Möller JC, Unger M, Stiasny-Kolster K, Oertel WH. Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities? *J Neurol Sci.* 2010;289(1-2):135-7.
 - Nomura T, Inoue Y, Nakashima K. Clinical characteristics of Restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;250(1-2):39-44.
 - Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol.* 2002;59(3):421-4.
 - Peralta CM, Frauscher B, Seppi K, Wolf E, Wenning GK, Högl B, Poewe W. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(14):2076-80.
 - Poewe W, Högl B. Akathisia, restless legs and periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. *Neurology.* 2004;63(8 Suppl 3):S12-6.
 - Rye DB. Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge. *Sleep Med.* 2004;5(3):317-28.
 - Stacy M. Sleep disorders in Parkinson's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging.* 2002;19(10):733-9.
 - Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Möller JC, Trenkwalder C, Oertel WH. Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2006;21(9):1333-9.
 - Tan EK, Lum SY, Wong MC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2002;196(1-2):33-6.
 - Verbaan D, van Rooden SM, van Hilten JJ, Rijsman RM. Prevalence and clinical profile of restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(13):2142-7.
 - Videnovic A, Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol.* 2011;99:997-1010.
 - Zoccollella S, Savarese M, Lamberti P, Manni R, Pacchetti C, Logroscino G. Sleep disorders and the natural history of Parkinson's disease: the contribution of epidemiological studies. *Sleep Med Rev.* 2011;15(1):41-50.

DISTURBI DEL SONNO E DEMENZA

Claudio Pacchetti

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" IRCCS, Pavia

I disturbi del sonno sono estremamente frequenti nelle malattie neurodegenerative; si pensi ad esempio che più del 90% dei soggetti con malattia di Parkinson (MP) riporta disturbi del sonno con un notevole impatto sulla vita quotidiana del paziente (e del caregiver)¹. Oltre alla frequenza e all'impatto di tali disturbi vi sono due aspetti ancora più interessanti: un possibile ruolo predittivo dei disturbi del sonno rispetto alle patologie neurodegenerative e un possibile legame tra disturbi del sonno e demenza. In un lavoro pubblicato da Neikrug et al.² emerge che tra soggetti residenti in strutture di lungodegenza i disturbi notturni e la sonnolenza diurna erano significativamente superiori nei soggetti affetti da demenza rispetto ai non dementi come d'altra parte la presenza di disturbi notturni è essa stessa un elemento fortemente condizionante l'istituzionalizzazione di un soggetto. Si comprende, quindi, non solo il possibile legame tra sonno e demenza ma anche le notevoli implicazioni terapeutiche.

Pochi studi hanno valutato su un adeguato numero di soggetti affetti da demenza il pattern polisonnografico; tra questi è interessante segnalare un lavoro³ che ha coinvolto 59 pazienti con demenza (range età: 66-88 anni con MiniMental State Examination medio 20.1 ± 6.6); i dati polisonnografici evidenziavano un tempo medio di sonno di 5.6 ore per notte con efficienza del sonno del 66.6% con maggior difficoltà ad addormentarsi nei soggetti con compromissione cognitiva più severa che tra l'altro presentavano una maggior latenza al sonno REM; tale sonno era inoltre caratterizzato dalla presenza di movimenti periodici in sonno (PLM) con indice PLM di 15.29 eventi/ora ed elevata frequenza di apnee moderate-severe (49% dei soggetti). Lo studio valutava inoltre gli episodi di agitazione comportamentale mediante il Cohen -Mansfield Agitation Inventory (CMAI), mettendo in luce frequenti episodi caratterizzati da manierismi, irrequietezza, ripetizione di parole e il grattarsi con una significativa relazione tra frequenza di tali episodi, MMSE, probabile presenza di RLS e frequenza di ipopnea-apnea.

Un recente lavoro⁴ ha cercato di analizzare mediante questionari ad hoc la presenza di disturbi notturni in una ampia popolazione (4531 pz) di soggetti affetti da probabile Demenza di Alzheimer o Demenza a corpi di Lewy. I risultati emersi indicano che i soggetti con DLB presentano una significativa maggior frequenza di disturbi notturni rispetto ai soggetti con AD e ciò indipendentemente dalla severità della demenza o dalla presenza di altri sintomi (depressione, allucinazioni ecc). Inoltre emergeva che i disturbi notturni nella AD sono più frequentemente presenti nelle fasi avanzate di malattia mentre sono indipendenti dalla durata di malattia nella DLB.

Molloy et al.⁵ hanno cercato di valutare il possibile ruolo della terapia dopaminergica sui disturbi del sonno e sulla sonnolenza in soggetti con DLB confrontandoli con soggetti con MP. Alla valutazione basale, così come alla valutazione a 6 mesi dall'introduzione della levodopa, soggetti con DLB e MP presentano punteggi non significativamente diversi alla valutazione della sonnolenza diurna (Epworth sleepiness scale - ESS) e ai sub-item relativi al sonno della

Neuropsychiatric inventory (NPI-s) così come alla Parkinson's disease sleep scale (PDSS); non emerge alcuna influenza della terapia dopaminergica su tali disturbi. Al centro degli studi degli ultimi si colloca il Disturbo Comportamentale in Sonno REM (RBD) che si caratterizza per una perdita della fisiologica atonia muscolare durante la fase REM del sonno che si traduce in movimenti degli arti talvolta anche violenti associati a sonniloquio, pianto, risa, ecc; l'interesse per tale parasonnia è legata non solo alla frequenza e alla potenziale pericolosità del disturbo (per il paziente o il bed-partner) ma anche all'osservazione ormai ampiamente confermata per cui l'RBD sembra precedere, anche di molti anni, l'esordio di sinucleinopatie quali la malattia di Parkinson e la Demenza a corpi di Lewy (DLB) sino a giungere all'ipotesi che l'RBD sia erroneamente ritenuto "idiopatico" ma sia esso stesso una sinucleinopatia⁶. Infatti, nei soggetti con RBD isolato, studi SPECT con DATSCAN hanno rilevato una modesta ma significativa riduzione, simmetrica, della captazione striatale dopaminergica così come studi anatomo-patologici di soggetti con RBD "idiopatico" hanno evidenziato la presenza di corpi di Lewy a livello tronco-encefalico e della sostanza nera. Nello studio di Schenck et al.⁷ il 38% dei soggetti con RBD presentavano una MP o un parkinsonismo entro 13 anni dalla diagnosi di RBD e ben il 65% di soggetti con RBD sviluppavano un parkinsonismo se il follow-up si prolungava di altri 7 anni⁸; si stima infatti che l'incidenza cumulativa di disturbi neurodegenerativi in soggetti con RBD aumenti con l'aumentare degli anni di malattia, con un rischio del 17,7% a 5 anni e del 52,4% a 12 anni dall'esordio. Nel 2005, quando viene pubblicata una revisione dei criteri diagnostici della DLB⁹, gli RBD vengono quindi introdotti come criterio ex novo suggestivo di diagnosi di DLB; si stima infatti che almeno il 50% di pazienti con DLB abbia RBD e che tale disturbo sia esordito anni (anche >di 10) prima dell'esordio della parkinsonismo o dei sintomi cognitivi. Seppur una precisa identificazione dell'area anatomica responsabile degli RBD nella DLB, pur tenendo conto degli stadi proposti da Braak, non è possibile, si ipotizza un coinvolgimento dell'area dorso laterale e del locus coeruleus-area precerulea in associazione alla sostanza grigia periacqueduttale ventrolaterale e lateropontina¹⁰. Altro motivo di interesse è quindi la ricerca di un possibile legame tra RBD e demenza; in uno studio condotto su 23 soggetti con RBD "idiopatico" (età media $67,0 \pm 7,0$ anni) ed un gruppo di soggetti controllo, i soggetti RBD presentavano punteggi significativamente più bassi rispetto al gruppo controllo nell'ambito delle abilità visuo-costruttive, ambito di compromissione comune anche a MP e DLB.¹¹; nella stessa direzione si colloca uno studio longitudinale controllato¹² su un piccolo campione di soggetti con RBD (24 soggetti con età media 69.5 ± 7.3 anni); si è andati a valutare le prestazioni cognitive al basale e dopo 2 anni di osservazione; dopo questo periodo, seppur nessuno dei soggetti avesse sviluppato una demenza, si evidenziava il peggioramento delle funzioni mnesiche e visuo-costruttive. In un recente lavoro su 65 soggetti con MP, il 77% dei soggetti con demenza presentava RBD vs il 27% dei soggetti non dementi; anche in questo caso non vi sono studi che indichino un ruolo predittivo dell'RBD sullo sviluppo di demenza ma certamente un possibile legame.

Nel recente studio prospettico di Postuma et al.¹³ sono stati seguiti annualmente per 5 anni, 67 soggetti con RBD dei quali 6 hanno sviluppato una MP, 11 demenza (7 con probabile DLB, 4 per AD o DLB possibile). Fatta eccezione per le funzioni cognitive, tutti i test dell'olfatto, visione dei colori, funzioni autonome, depressione

erano simili nei pazienti con MP e demenza. In tutti i casi di DLB probabile, la diagnosi è stata fatta in presenza di un parkinsonismo ma in assenza di allucinazioni o fluttuazioni cognitive. I pazienti con AD presentavano caratteristiche sovrapponibili a una possibile DLB. Lo studio sembra suggerire l'affidabilità dell'RBD come sintomo precoce di DLB e che esista processo comune "RBD-neurodegenerazione", la cui presentazione clinica dipende dalla vulnerabilità neuronale selettiva.

Ma se la presenza di RBD è un possibile sintomo predittivo di sinucleinopatia e vi sia un legame tra RBD e disturbi cognitivi, sappiamo anche che la presenza di questo disturbo non è una tipica manifestazione di altre patologie neurodegenerative caratterizzate da compromissione cognitiva (MCI, AD ecc). In una analisi¹⁴ su 360 soggetti affetti da parkinsonismo e/o disturbi cognitivi ad esempio, la presenza di RBD era nettamente prevalente nei soggetti con DLB o MP rispetto a quelli con AD o "mild cognitive impairment (MCI) (56% vs 2%).

Nella Demenza di Alzheimer (AD) si stima che almeno il 25-35% dei pazienti presentino disturbi del sonno con pattern simili a quelli descritti per la popolazione anziana ma con intensità e severità nettamente superiori¹⁵. I problemi principali, generalmente più evidenti nelle fasi avanzate di malattia, sono relati all'insonnia (a causa dei frequenti risvegli notturni) e alla sonnolenza diurna. L'eziologia di tali disturbi è solo parzialmente nota ma si ritiene essere multifattoriale, legata in parte alle modificazioni del sonno correlate all'invecchiamento e in parte al processo neurodegenerativo dell'AD. Si pensi ad esempio che i livelli di acetilcolina, neurotrasmettitore coinvolto nei diversi processi cognitivi, variano in funzione delle fasi del sonno, più elevati durante il sonno REM e la veglia rispetto alla fase di sonno ad onde lente (SWS). Inoltre le modificazioni del ritmo circadiano nella AD possono essere relative alla lesione del nucleo soprachiasmatico indotto dal processo neurodegenerativo legato all'AD. A ciò si aggiunge la presenza di apnee in sonno che può determinare una frammentazione del sonno con presenza di episodi di ipossiemia che possono influire a livello metabolico, cardiovascolare e neuronale; si ritiene che la fragilità neuronale indotta dalla ipossiemia possa giocare addirittura un ruolo nel declino cognitivo dei pazienti. Recenti studi clinici randomizzati controllati¹⁶, hanno messo in evidenza una possibile efficacia della melatonina sul ciclo sonno-veglia modelli in soggetti con AD, mentre gli studi preliminari suggeriscono che il trattamento delle apnee ostruttive con C-PAP è stato ben tollerato con riduzione della sonnolenza diurna, e potenziale miglioramento delle performance cognitive in soggetti con AD di gravità lieve-moderata e un miglioramento del "sundowning" ossia di un tipico comportamento caratterizzato da agitazione e confusione, prevalentemente nel tardo pomeriggio o durante la sera che interessa una percentuale di soggetti con AD variabili da studio a studio, dal 2% al 60%. Tenendo inoltre conto che sundowning in soggetti con demenza e alterazioni nel ciclo sonno / veglia in soggetti con delirium che sembrerebbero avere lo stesso background, ossia un disturbo del il ritmo circadiano si ipotizza un possibile effetto benefico della melatonina anche sui disturbi comportamentali.

Nonostante l'abbondanza di articoli sui disturbi del sonno nei soggetti con demenza, appaiono carenti lavori video-polisonnografici così come lavori prospettici su un eventuale ruolo predittivo degli stessi nelle patologie neurodegenerative e indagini che confermino o meno il possibile legame neuropatologico tra sonno e demenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5:280-285.
2. Neikrug et al. (Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep disturbances in nursing homes. *J Nutr Health Aging*. 2010 Mar;14(3):207-1
3. Rose KM, Beck C, Tsai PF, Liem PH, Davila DG, Kleban M, Gooneratne NS, Kalra G, Richards KC. Sleep disturbances and nocturnal agitation behaviors in older adults with dementia. *Sleep*. 2011 Jun 1;34(6):779-86
4. Bliwise DL, Mercaldo ND, Avidan AY, Boeve BF, Greer SA, Kukull WA. Sleep disturbance in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a multicenter analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):239-46.
5. Molloy S, Minett T, O'Brien JT, McKeith IG, Burn DJ. Levodopa use and sleep in patients with dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2009 Mar 15;24(4):609-12
6. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann NY Acad Sci*. 2010 Jan;1184:15-54
7. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996a;46:388-93
8. Schenck C, Bundlie S, Mahowald M. REM behavior disorder (RBD): delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimum & maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep* 2003;26:A316
9. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72
10. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*. 2007 Nov;130(Pt 11):2770-88
11. Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C, Zambrelli E, Pasotti C, Rustioni V, Manni R. Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med*. 2008 May;9(4):343-51
12. Fantini ML, Farini E, Ortelli P, Zucconi M, Manconi M, Cappa S, Ferini-Strambi L. Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2011 May 1;34(5):619-25
13. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Mov Disord*. 2009 Nov 15;24(15):2225-32
14. Rongve A, Boeve BF, Aarsland D. Frequency and correlates of caregiver-reported sleep disturbances in a sample of persons with early dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Mar;58(3):480-6
15. Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep Med* 2007; 8: 27-34
16. Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI. Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Curr Neuropharmacol*. 2010 Sep;8(3):218-27



MECCANISMI DI COMPENSO NELLA DEGENERAZIONE NIGRO-STRIATALE DOPAMINERGICA NELLA MALATTIA DI PARKINSON: EFFETTO DEI FARMACI DOPAMINERGICI

Giovanni Umberto Corsini

Università di Pisa - Dipartimento di Neuroscienze – Sezione di Farmacologia

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

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

L'esordio quindi dei sintomi motori sottendono non tanto una marcata degenerazione neuronale avvenuta precocemente, ma una perdita dei meccanismi compensatori. In questo stadio di malattia, piuttosto che terapie neuroprotettive, sarebbe più opportuno sostenere questi meccanismi. Solo una diagnosi molto precoce di malattia, incentrata sui sintomi non motori, potrebbe portare ad una strategia atta a proteggere i neuroni dai fenomeni degenerativi. L'uso a questo riguardo dei farmaci dopaminergici in fase molto precoce potrebbe sostenere e sostitutamente supportare la trasmissione dopaminergica evitando una riduzione eccessiva del DAT. Ovviamente una stimolazione continua e non pulsatile, come si ottiene con i DAagonisti a lento rilascio, consentirebbe di far riposare il neurone presinaptico e ritardare il compenso (DAT) presinaptico.

IL TRATTAMENTO PRECOCE DELLA MALATTIA DI PARKINSON: EVIDENZE CLINICHE

Paolo Del Dotto

Centro Parkinson, UOC Neurologia – Az.USL Viareggio

L'inizio della terapia nella malattia di Parkinson (MP) è un problema da tempo discusso e tuttora irrisolto. Le diverse linee guida nazionali ed internazionali che sono state proposte negli ultimi anni non indicano condotte ben definite ed univoche al riguardo. Ad esempio le linee guida americane¹ ed "europee" (proposte congiuntamente dalla sezione europea della Movement Disorders Society e dalla EFNS)² propendono per intraprendere il trattamento dopaminergico solo quando viene raggiunta una disabilità funzionale tale da compromettere una soddisfacente capacità di espletare le attività della vita quotidiana. Nelle linee guida italiane³ ed inglesi⁴ non si indica perentoriamente la preferenza per un trattamento iniziale verso uno ritardato, demandando in buona parte la possibilità di un intervento precoce ad un agreement tra medico e paziente.

La raccomandazione di ritardare l'inizio del trattamento dopaminergico fino alla comparsa di una significativa disabilità funzionale sarebbe supportata da alcuni rilievi quali ad esempio il fatto che, in assenza di una terapia neuroprotettiva di provata efficacia, il trattamento sintomatico precoce ha uno scarso effetto sui sintomi lievi e non ha alcun impatto nel modificare l'evoluzione di malattia. Si eviterebbe inoltre la comparsa di effetti collaterali e si allontanerebbe nel tempo la comparsa di complicanze motorie a seguito dell'introduzione della L-dopa. Tutte queste considerazioni non sono comunque supportate da inequivocabili evidenze clinico-scientifiche.

La scelta di una strategia attendista pone il problema di quanto si possa procrastinare nel tempo l'inizio della terapia. Gli studi al riguardo sono infatti assai scarsi. Nello studio DATATOP in pazienti con MP *de novo* trattati con selegilina, vitamina E e placebo, in cui l'endpoint primario era rappresentato dalla necessità di aggiungere L-dopa per la crescente disabilità, il gruppo con placebo raggiungeva l'endpoint dopo circa 10 mesi dall'inizio dello studio. Più recentemente lo studio PD LIFE⁵, multicentrico longitudinale e naturalistico, privo quindi di taluni vincoli clinici e relativi bias propri degli studi sperimentali randomizzati e controllati, indica che ad un follow-up di 18 mesi solo il 32% dei pazienti è ancora drug-naive. Il lasso di tempo intercorrente tra diagnosi e inizio terapia sembra quindi relativamente breve.

Studi clinici e di neuroimaging funzionale evidenziano che la progressione di malattia è più accentuata in fase iniziale di malattia, con un incremento del punteggio della scala UPDRS di circa 8-10 punti nel primo anno. Pertanto un intervento terapeutico nei primi 10-12 mesi successivi al manifestarsi dei primi sintomi parkinsoniani potrebbe essere fondamentale anche ai fini di una modificazione della successiva evoluzione di malattia. È inoltre comunemente accettato che l'inizio del processo degenerativo nella MP preceda di 6-7 anni la comparsa dei sintomi, in virtù di un innesco di meccanismi di compenso nei nuclei della base.

Per queste considerazioni Schapira e Obeso⁶ hanno proposto una ipotesi secondo

cui nella MP un intervento terapeutico sintomatico precoce è in grado di facilitare i meccanismi di compenso e di evitare che a lungo andare essi finiscano per determinare alterazioni dannose ed irreversibili nella circuiteria dei nuclei della base, favorendo l'ulteriore progressione della malattia. In altri termini la terapia dopaminergica precoce sarebbe di per sé in grado di modificare favorevolmente il corso di malattia. I meccanismi compensatori sono rappresentati, tra gli altri, da un aumento del metabolismo della dopamina, dall'up-regulation dei recettori dopaminergici striatali, dall'incremento dell'attività metabolica del nucleo subtalamico. Le conseguenze sfavorevoli potrebbero essere costituite dalla induzione di stress ossidativo e da meccanismi di eccitotossicità sia a livello striatale che a carico delle strutture che ricevono gli output eccitatori dal nucleo subtalamico iperattivo.

I risultati di alcuni studi clinici sperimentali, condotti con altre finalità, vengono considerati di supporto per questa ipotesi. Nello studio ELLDOPA⁷ di confronto tra diverse dosi di L-dopa e placebo in parkinsoniani de novo, dopo nove mesi di trattamento seguiti da 2 settimane di wash-out, si osservano condizioni motorie basali peggiori nei pazienti trattati con placebo. Anche se il periodo di sospensione del farmaco potrebbe essere stato troppo breve per smaltire l'effetto di lunga durata della L-dopa, è tuttavia poco realistico pensare che un più lungo wash-out avrebbe potuto colmare la differenza di punteggio motorio tra i due gruppi. Nello studio osservazionale PD-LIFE⁵ già menzionato, 198 pazienti con MP iniziale e mai trattati sono stati seguiti nel tempo, con follow-up a 9 e 18 mesi, durante i quali i pazienti si autovalutavano mediante il questionario PDQ-39. La scelta di trattare o non trattare i pazienti era lasciata alla determinazione congiunta del medico curante e del paziente. Al termine del follow-up di 18 mesi le condizioni cliniche globali dei pazienti rimasti drug-naive erano significativamente peggiori rispetto ai pazienti che ricevevano un qualunque trattamento sintomatico. Lo studio TEMPO⁸ di fase 2 di confronto tra placebo e rasagilina in pazienti iniziali, condotto con disegno "delayed start" in cui i pazienti trattati con placebo iniziavano con un ritardo di 6 mesi la terapia con rasagilina, ha suggerito un positivo effetto a lungo termine del trattamento sintomatico *ab initio*. Infatti dopo un anno, i pazienti che, sin dall'inizio assumevano rasagilina, erano in condizioni motorie migliori rispetto ai pazienti inizialmente trattati con placebo. I risultati di questo trial sono stati più recentemente confermati dallo studio ADAGIO⁹ di fase 3. In questo studio, esso pure di tipo "delayed start", 1176 pazienti con MP de novo sono stati randomizzati in 4 gruppi a ricevere i seguenti trattamenti in doppio-cieco: a) rasagilina 1 mg die per 18 mesi; b) placebo per 9 mesi e quindi rasagilina 1 mg die per i successivi 9 mesi; c) rasagilina 2 mg die per 18 mesi; d) placebo per 9 mesi e quindi rasagilina 2 mg die per i successivi 9 mesi. Al termine dello studio si osservava una significativa differenza di 1.7 punti della UPDRS in favore dei pazienti trattati fin dall'inizio con rasagilina 1 mg die in confronto ai pazienti che iniziavano il trattamento 9 mesi più tardi. Nessuna differenza di punteggio UPDRS era invece osservata nei pazienti che assumevano rasagilina 2 mg die da subito o con ritardo. I risultati dello studio ADAGIO sono stati oggetto di valutazioni critiche; in particolare la discrepanza tra il positivo risultato ottenuto con la dose di 1 mg verso l'assenza di differenze statisticamente significative osservato con la dose di 2 mg, così come i dubbi sulla rilevanza clinica della modesta anche se significativa differenza di punteggio di

UPDRS nei pazienti trattati con 1 mg di rasagilina, hanno suggerito di interpretare con cautela i risultati del trial. Per verificare la possibilità che l'effetto sintomatico della dose di 2 mg di rasagilina potesse aver mascherato l'effetto disease-modifying di questa dose, tenuto conto della lieve gravità di malattia dei pazienti arruolati nello studio ADAGIO (punteggio medio di UPDRS basale = 20), è stata condotta una analisi post-hoc in un sottogruppo di pazienti con punteggio basale di UPDRS più elevato (> 25). In effetti in questo sottogruppo di pazienti si è osservata una differenza significativa di punteggio UPDRS al termine dello studio in favore del trattamento precoce con rasagilina 2 mg die. Per quanto riguarda infine la rilevanza clinica della differenza di punteggio UPDRS (pari a 1.7) osservata nello studio ADAGIO con la dose di 1 mg di farmaco, va rilevato che questo valore può essere considerevole ove si tenga conto che la progressione del punteggio UPDRS nel primo anno di malattia è di circa 8 punti. Ulteriori studi dovranno confermare le proprietà neuroprotettive della rasagilina che ad oggi rimangono incerte; tuttavia un possibile effetto disease-modifying di questo farmaco non può essere escluso.

Nel complesso le evidenze che derivano degli studi clinici descritti inducono a ritenere che la tendenza di procrastinare l'inizio della terapia fino alla comparsa di sintomi che compromettono la funzionalità del paziente dovrebbe essere abbandonata. I dati di questi studi suggeriscono infatti che un precoce intervento nella MP iniziale, non solo con farmaci neuroprotettori quando saranno disponibile, ma anche con farmaci sintomatici, può modificare l'evoluzione della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002; 58: 11-17.
2. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006;13: 1170-1185.
3. Lega Italiana per la lotta contro la Malattia di Parkinson, le sindromi extrapiramidali e le demenze. Guidelines for the treatment of Parkinson's disease 2002. *Neurol Sci* 2003; 24: S157-S215.
4. Stewart DA. NICE guideline for Parkinson's disease. *Age Ageing* 2007; 36:240-2422.
5. Grosset D, Taurah L, Burn DJ, MacMahon D, Forbes A, Turner K, Bowron A, Walker R, Findley L, Foster O, Patel K, Clough C, Castleton B, Smith S, Carey G, Murphy T, Hill J, Brechany U, McGee P, Reading S, Brand G, Kelly L, Breen K, Ford S, Baker M, Williams A, Hearne J, Qizilbash N, Chaudhuri KR. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 465-469.
6. Schapira AH, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol* 2006; 59: 559-562.
7. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-508.
8. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002; 59:1937-1943.
9. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268-1278.

LA SCELTA DEL FARMACO DALL'EFFETTO "DISEASE MODIFYING" AL CONTROLLO DEI SINTOMI

Fabrizio Stocchi

Istituto di Neurologia, IRCCS San Raffaele, Roma

La malattia di Parkinson è una patologia cronica degenerativa ad andamento ingravescente caratterizzata da tremore a riposo, rigidità e bradicinesia. Tali sintomi sono dovuti alla degenerazione e alla successiva perdita dei neuroni dopaminergici nella *substantia nigra* con conseguente riduzione nell'abilità, da parte del cervello, di produrre, immagazzinare e regolare il rilascio di dopamina neurotrasmettitore essenziale nel controllo delle funzioni motorie. Con il progredire della malattia si assiste alla comparsa di altri sintomi legati alla degenerazione non solo delle vie dopaminergiche ma anche di vie non dopaminergiche.

La velocità di progressione della malattia è più elevata nelle fasi iniziali come è evidenziato dal decremento di 8-10 punti al punteggio totale della UPDRS a cui si assiste nel primo anno di malattia. Si capisce pertanto come qualsiasi intervento farmacologico effettuato in tale periodo si riveli cruciale nel determinare o modificare il rate di progressione della malattia di Parkinson.

QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO

Fino ad oggi, le linee guida raccomandavano di ritardare ogni tipo di intervento farmacologico nel paziente affetto da MP fino a quando i sintomi motori non erano tali da limitarne la funzionalità, sia per non esporlo ad effetti collaterali non necessari data la scarsa gravità dei sintomi, sia per ritardare l'insorgenza delle complicanze motorie correlate all'uso di levodopa. Tuttavia, recenti evidenze sperimentali e cliniche suggeriscono che un precoce trattamento sostitutivo dopaminergico possa determinare un maggior beneficio a lungo termine.

L'inizio dei sintomi nella MP è associato ad una serie di cambiamenti funzionali che si verificano nei circuiti dei gangli della base e nelle loro proiezioni. Tenendo presente che la denervazione nella MP comincia approssimativamente 6 anni prima della comparsa dei sintomi, si vede come i gangli della base abbiano una grande capacità di sopperire ai sempre più bassi livelli di dopamina attivando meccanismi compensatori. Recentemente è stato ipotizzato che un precoce ripristino dei fisiologici meccanismi insiti ai gangli della base possa coadiuvare i meccanismi compensatori attuati e ritardare il più possibile quelle modificazioni irreversibili dei circuiti che sono alla base della progressione della MP. Questa ipotesi potrebbe spiegare i risultati dello studio ELLEDOPA dove i pazienti trattati con placebo mostravano una gravità di malattia maggiore rispetto ai pazienti trattati con L-dopa anche dopo due settimane di wash out dal farmaco. Lo studio PD-life indica che i pazienti nei quali il trattamento viene posticipato presentano, dopo 6-9 mesi dalla diagnosi, un deterioramento significativo della qualità di vita rispetto a coloro che sono stati trattati al momento della diagnosi stessa.

L'EFFETTO "DISEASE MODIFYING"

Nelle malattie croniche neurodegenerative uno degli "unmet needs" del trattamento è quello di bloccare o rallentare il decorso della malattia. Questo si potrebbe ottenere con un intervento di neuroprotezione (intervento mirato a bloccare o rallentare il decorso di malattia intervenendo sulla degenerazione cellulare), un intervento di neurorestoration (intervento mirato a sostituire le cellule degenerate) o un intervento di disease modifying (intervento mirato a modificare il decorso naturale della malattia).

Il concetto di disease modifying è stato introdotto in medicina con la terapia dell'oro nell'artrite reumatoide, un intervento che modificava il decorso naturale della malattia anche se non se ne conoscevano i meccanismi farmacologici.

Il primo studio di disease modifying nella malattia di Parkinson è stato lo studio ADAGIO con l'inibitore delle MAO-B rasagilina.

Il disegno adottato in questo studio non era mai stato usato prima nello studio della malattia di Parkinson e si basa sul wash-in. Il wash-in consiste nel tenere un gruppo di pazienti senza farmaco per un periodo di tempo prestabilito mentre un altro gruppo riceve il farmaco attivo. Nello studio ADAGIO una popolazione di 1170 pazienti all'inizio di malattia e mai trattati prima è stata così che un gruppo riceveva subito la rasagilina 1 o 2 mg ed un gruppo il placebo per i primi nove mesi dello studio. Alla fine dei nove mesi i pazienti in placebo ricevevano la rasagilina e gli altri continuavano con lo stesso trattamento (rasagilina 1 o 2 mg die).

Nei successivi 9 mesi tutti i pazienti prendevano rasagilina e quindi tutti avevano l'effetto sui sintomi. Quindi l'eventuale differenza a 18 mesi di terapia poteva solo essere dovuta ad un effetto nel gruppo che aveva ricevuto la terapia per più tempo, sulla progressione della malattia.

Perché la terapia fosse considerata efficace nel rallentare la progressione della malattia, il gruppo trattato subito con rasagilina doveva essere migliore di quello a trattamento posticipato nell'evitare un peggioramento del punteggio sulla scala internazionale per la valutazione della gravità della malattia di Parkinson (UPDRS). I risultati dello studio sui pazienti che prendevano 1 mg di rasagilina al giorno sono stati positivi nel senso che hanno rallentato la progressione della malattia, mentre gli effetti non sono stati gli stessi sui pazienti che prendevano 2 mg di rasagilina. Una analisi condotta sulla parte 2 della UPDRS (ADL) ha confermato il dato.

Ad oggi è in corso uno studio di follow-up sui pazienti che hanno partecipato all'ADAGIO.

Un altro studio con lo stesso disegno ed obiettivo è stato condotto utilizzando il dopamino-agonista pramipexolo. Lo studio denominato PROUD non ha però ottenuto i risultati sperati.

Diverse teorie possono essere evocate per spiegare i risultati dell'ADAGIO:

- Il farmaco ha un effetto di disease modifying
- Il trattamento precoce modifica il decorso naturale della malattia implementando i meccanismi di compenso
- Il farmaco potrebbe avere un effetto cumulativo nel tempo: più a lungo viene somministrato maggiore è l'efficacia

I risultati dello studio ADAGIO per la prima volta indicano che un farmaco potrebbe avere un effetto sulla progressione della malattia e quindi l'opzione terapeutica con la rasagilina dovrebbe essere almeno discussa con i pazienti in fase iniziale di malattia.

TRATTAMENTO

La scelta del trattamento iniziale deve essere ritagliata sulle caratteristiche individuali del paziente e prevede la disponibilità di diverse strategie terapeutiche (levodopa, dopamino-agonisti, inibitori delle monoamino-ossidasi B). La scelta del miglior trattamento deve comunque tenere presente i seguenti obiettivi:

- Migliorare i sintomi
- Migliorare la qualità della vita
- Indurre una stimolazione più fisiologica
- Migliorare i sintomi non motori
- Facilitare la compliance
- Minimizzare gli effetti collaterali

Con la progressione della malattia, si rende necessaria l'associazione dei farmaci sopra citati e di eventuali altre opzioni terapeutiche, la cui sequenza di inserimento nello schema terapeutico può variare nel singolo paziente con l'obiettivo di gestire al meglio la complessità del quadro clinico.

STIMOLAZIONE DOPAMINERGICA PULSATILE E CONTINUA

Durante gli ultimi due decenni si è accumulata una serie di evidenze secondo cui le complicanze motorie levodopa-correlate sarebbero associate a una stimolazione non fisiologica, discontinua o pulsatile dei recettori dopaminergici striatali, una condizione che potrebbe essere prevenuta o fatta regredire impiegando farmaci dopaminergici long-acting in teoria in grado di assicurare una stimolazione continua dei neuroni del corpo striato.

Il nucleo centrale di questo concetto è l'osservazione che i neuroni dopaminergici della *pars compacta* della sostanza nera scaricano in modo tonico e con una frequenza costante, che la dopamina a livello striatale viene mantenuta a una concentrazione pressoché stabile, e che si registra una stimolazione continua dei recettori dopaminergici striatali. Studi con infusioni continue di levodopa e dopamino-agonisti hanno mostrato i potenziali vantaggi di un apporto continuo di farmaci dopaminergici e ispirato il concetto terapeutico di stimolazione dopaminergica continua. Ma vediamo come si è arrivati a questa nuova strategia terapeutica.

Le fluttuazioni motorie e le discinesie-distonie osservate nei pazienti affetti da MP traggono, come si diceva nel capitolo precedente, origine da cause legate sia alla farmacocinetica, sia alla farmacodinamica della levodopa. Infatti, nei primi anni di trattamento con levodopa, nelle fasi iniziali della malattia, i pazienti parkinsoniani godono di una buona motricità, che si protrae ben oltre il tempo di permanenza del farmaco nel sangue, che è di alcune ore. Con il proseguimento della terapia, tuttavia, questo tempo di efficacia clinica si accorcia sempre più, nonostante la farmacocinetica della levodopa non registri variazioni nel corso degli anni.

Compaiono i primi movimenti involontari, di tipo difasico, che con il passare del tempo tendono ad accompagnare l'intero periodo di motricità (ON) del paziente. Inoltre, si vengono progressivamente a determinare due livelli plasmatici critici, uno che indica la soglia della motricità e uno che indica quella dei movimenti involontari. Queste due soglie delimitano un intervallo di concentrazione plasmatica che può essere definito "finestra terapeutica". Nei pazienti in stato avanzato di

malattia, le due soglie sono molto vicine e la finestra terapeutica diviene strettissima, tanto che questi pazienti alternano fasi di buona motricità con movimenti involontari a fasi di totale acinesia parkinsoniana⁸.

Al restringimento della finestra terapeutica contribuiscono non solo elementi legati alla farmacocinetica e alla fisiopatologia della malattia, ma soprattutto fenomeni dinamici. Infatti, la soglia di risposta motoria non varia consistentemente nel corso della malattia, mentre si accorcia la durata d'effetto del farmaco e si abbassa significativamente la soglia delle discinesie.

Sia la progressiva riduzione dei recettori della dopamina, causata dalla malattia, sia la prolungata terapia con levodopa, che stimola i recettori dopaminergici in modo pulsatile, discontinuo, sono meccanismi eziopatologici coinvolti nell'insorgenza della discinesia.

Studi condotti su modelli animali supportano l'ipotesi che la pulsatilità indotta dall'assunzione del farmaco provochi un'alterazione della funzione dei gangli della base e modificazioni della plasticità recettoriale, evidenziate da fenomeni di *reverse tolerance*. Come si diceva all'inizio del capitolo, il sistema dopaminergico presenta fisiologicamente un lento e continuo stato di attivazione, con scarsi effetti sulla motilità volontaria. Questi studi hanno suggerito che il sistema dopaminergico eserciti un'influenza tonica e continua sui circuiti dei gangli basali, e supportano la validità clinica della stimolazione dopaminergica continua, cioè una strategia di somministrazione costante di farmaci dopaminergici in grado di mimare il tono dopaminergico basale.

Nei modelli animali, l'incremento fasico dello stato di attivazione dei neuroni dopaminergici si produce in risposta a stimoli sensoriali. Nelle scimmie, i neuroni dopaminergici del mesencefalo aumentano la loro attività in relazione a stimoli nuovi o importanti dal punto di vista delle motivazioni. In seguito a stimoli comportamentali, l'incremento di dopamina extracellulare si sviluppa lentamente e persiste da minuti a ore.

L'analisi PET, condotta su volontari sani dopo somministrazione di raclopride (un antagonista dei recettori D₂), ha dimostrato un incremento del rilascio di dopamina durante l'utilizzo di *videogame*; il legame di raclopride ai recettori D₂, infatti, diminuiva significativamente nel nucleo striato ventrale, in modo proporzionale all'intensità dell'attività motoria finalizzata prodotta nel corso dell'attività ludica.

Ulteriore evidenza clinica di differenti modalità nel rilascio sinaptico della dopamina viene anche dallo studio degli effetti del sonno nella MP e in un altro disturbo legato a carenza di dopamina, la distonia responsiva alla dopa (DRD), che si sviluppa secondariamente ad un'alterata sintesi di dopamina. In questi pazienti, l'analisi PET evidenzia un aumento del numero di recettori D₂ nel nucleo striato, mentre i recettori D₁ non risultano modificati né in termini di densità recettoriale né in quelli funzionali. In queste situazioni si viene a determinare una carenza locale di dopamina, probabilmente dovuta alla riduzione del neurotrasmettitore endogeno o a una risposta compensatoria che determina l'aumento del numero di recettori.

Alcuni pazienti parkinsoniani e molti pazienti con DRD sperimentano un'ora di buona funzionalità motoria appena svegli al mattino, prima di assumere i farmaci (levodopa o DA agonisti). Queste caratteristiche sono state definite come beneficio da sonno (*sleep benefit*) nella MP e *pattern* motorio diurno della DRD. Lo *sleep benefit* è un effetto determinato dal ridotto utilizzo di dopamina durante il sonno,

non è correlato al ritmo circadiano ed è abolito quando il paziente si sveglia durante la notte. Queste osservazioni cliniche, indotte da meccanismi neurochimici ancora oggetto di indagine, trovano conferma in alcune osservazioni compiute su un modello animale di MP, il ratto denervato mediante trattamento con l'agente neurotossico 6-idrossi-dopamina (6-OHDA). In questi animali, la frequenza di *firing* neuronale del nucleo subtalamico è più elevata che in animali sani; nonostante il livello di attivazione risulti indipendente dallo stato di veglia, si osservano *pattern* anomali di *burst* neuronale che non si osservano negli stessi animali a riposo. L'aumento del tono dopaminergico a seguito di stimolazioni e attività diurne dimostra che i neuroni dopaminergici possiedono la capacità di incrementare il rilascio di dopamina mediante *burst* di scarica. Tuttavia, esperimenti di microdialisi dimostrano che questo fenomeno non comporta un aumento della concentrazione di dopamina extracellulare, in quanto all'aumentato rilascio di dopamina fa immediatamente seguito il *re-uptake* della stessa nella terminazione presinaptica. Nei ratti con lesioni unilaterali indotte dalla somministrazione della neurotossina 6-idrossi-dopamina (6-OHDA), la somministrazione di levodopa aumenta notevolmente la concentrazione di dopamina extracellulare nelle lesioni del nucleo striato; questo effetto è imputabile sia al danno neuronale, sia alla perdita dei meccanismi regolativi presenti nelle vie mesolimbiche. Simili concentrazioni sono state osservate anche nei pazienti. Studi PET effettuati con raclopride (un antagonista dei recettori D₂), dimostrano che la concentrazione di dopamina dopo la somministrazione di una dose di levodopa è più elevata nei pazienti parkinsoniani più gravemente affetti, a conferma di una perdita più consistente dei recettori dopaminergici in questi pazienti.

Sono state osservate anche modificazioni toniche in senso negativo o positivo del rilascio della dopamina. Le proiezioni glutammatergiche corticali verso il nucleo striato regolano il rilascio di dopamina attraverso un'azione presinaptica, che è indipendente dalla frequenza di scarica dei neuroni dopaminergici.

L'aumento della dopamina extracellulare, correlato alla stimolazione corticale o all'attivazione dei recettori del glutammato nel nucleo striato, è rilevabile mediante la tecnica di microdialisi.

Nel loro insieme, queste osservazioni sperimentali e cliniche indicano che l'aumento del rilascio di dopamina può avvenire ad intervalli molto brevi (fascici) o molto lunghi (tonici), associati ad alcuni comportamenti o ai livelli di attività cerebrale.

La stimolazione continua dei recettori dopaminergici è un fenomeno di rilevanza scientifica e clinica. La stimolazione continua con levodopa, pur se non completamente fisiologica, potrebbe comunque risultare meno patologica rispetto alla stimolazione pulsatile.

L'influenza tonica e continua sui circuiti dei gangli basali supporta la validità clinica della stimolazione dopaminergica continua, cioè una strategia di somministrazione costante di farmaci dopaminergici in grado di mimare il tono dopaminergico basale.

LA LEVODOPA

Senza dubbio la levodopa (LD) rappresenta il più efficace agente farmacologico anti-parkinsoniano in grado di restaurare transitoriamente la stimolazione

dopaminergica striatale, riducendo la disabilità dei pazienti ed incrementandone l'aspettativa di vita. Tuttavia, il beneficio clinico indotto dalla LD tende ad attenuarsi nel tempo, parallelamente alla comparsa di complicanze motorie (fluttuazioni, discinesie) e non-motorie con un'incidenza stimata del 10% per anno di trattamento. Gli studi ELLEDOPA e FIRST-STEP hanno confermato l'efficacia della LD nei pazienti *de-novo*, sottolineando tuttavia l'insorgenza dose-dipendente delle complicanze motorie che rappresenta la maggior limitazione al suo impiego. Nelle fasi iniziali di malattia la risposta di lunga durata della LD garantisce un adeguato controllo sintomatico (anche se tuttora rimane incerto quale sia il numero e l'intervallo ottimale delle somministrazioni) grazie alla capacità del sistema nigro-striatale di convertire la LD in dopamina, accumulandola a livello pre-sinaptico e liberandola in risposta a stimoli fisiologici. Questa capacità, tuttavia, va perduta con la progressione di malattia e la conversione di LD si riduce e coinvolge anche elementi extra-neuronali con una conseguente risposta clinica più breve, inadeguata ed imprevedibile. Questo meccanismo e la complessa farmacocinetica della LD hanno condotto alla sperimentazione ed allo sviluppo di modalità alternative di somministrazione della LD (preparati a rilascio controllato, preparati solubili, associazione con inibitori COMT, infusione intra-duodenale).

I DOPAMINO-AGONISTI

Gli agenti dopamino-agonisti (DA) presentano caratteristiche farmacologiche differenti. Stimolano direttamente i recettori post-sinaptici con un'emivita maggiore rispetto alla LD, garantendo una stimolazione dopaminergica più continua, e presentano una farmacocinetica più semplice, indipendente dalla dieta, dall'assorbimento intestinale e dal passaggio attraverso la barriera emato-encefalica. Una stimolazione dopaminergica più stabile e prolungata, con migliore occupazione recettoriale, ritarda la comparsa di discinesie di picco. Studi sperimentali e clinici hanno evidenziato come l'impiego iniziale dei DA sia caratterizzato da una minore incidenza di discinesie e fluttuazioni. Pur essendo l'efficacia sintomatica in monoterapia inferiore a quella della LD, i DA offrono il vantaggio di poter essere utilizzati sia in monoterapia sia in associazione alla LD con un risparmio delle dosi di quest'ultima.

Una recente meta-analisi ha dimostrato l'efficacia della terapia di associazione LD-DA con riduzione nel punteggio della scala UPDRS e del tempo in "off", in particolare per i DA non ergolinici (ropinirolo, pramipexolo). I farmaci DA, tuttavia, presentano rispetto alla LD un profilo di minor tollerabilità con aumentata incidenza di effetti collaterali di tipo vegetativo e psichiatrico (allucinazioni, sonnolenza, ICD) e, solo per i DA ergot-derivati, possibile rischio di fibrosi polmonare e rigurgito valvolare cardiaco. Tuttavia, oggi l'impiego terapeutico dei DA è reso ancor più semplice e vantaggioso dalla recente introduzione commerciale dei preparati a rilascio prolungato, disponibili ad oggi per ropinirolo e rotigotina; in particolare, ropinirolo a rilascio prolungato (RP), grazie alle sue caratteristiche farmacologiche, è in grado di fornire un profilo farmacocinetico più lineare nell'arco delle 24 ore, senza picchi e cadute di concentrazioni plasmatiche rispetto alla formulazione a rilascio immediato (IR).

BIBLIOGRAFIA

1. Schapira AH, Obeso J (2006). Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol* 59: 559-562
2. Grosset D, Taurah L, Burn DJ et al (2007). A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 465-469
3. Stocchi F, Jenner P, Obeso JA When Do Levodopa Motor Fluctuations First Appear in Parkinson's Disease?. *Eur Neurol*. 2010 Mar 24;63(5):257-266.
4. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; ADAGIO Study Investigators. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1268-78.
5. Ahlskog JE, Muentner MD (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 16: 448-458
6. Fahn S, Oakes D, Shoulson I et al (2004). Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351: 2498-2508
7. Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G et al (2009). Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 24: 514-550
8. Zangaglia R, Stocchi F, Sciarretta M, et al. Clinical experiences with levodopa methylester (melevodopa) in patients with Parkinson disease experiencing motor fluctuations: an open-label observational study. *Clin Neuropharmacol*. 2010 Mar-Apr;33(2):61-6.
9. Stocchi F. The concept of continuous dopaminergic stimulation: what we should consider when starting Parkinson's disease treatment. *Neurodegener Dis*. 2010;7(1-3):213-5.
10. Stocchi F. The therapeutic concept of continuous dopaminergic stimulation (CDS) in the treatment of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 3:S68-71. Review.
11. Stocchi F. Dopamine receptor agonists in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 4:S54-7.
12. Kondo T (2002). Initial therapy for Parkinson's disease: levodopa vs. dopamine receptor agonists. *J Neurol* 249 (Suppl 2): 1125-1129
13. Talati R, Baker WL, Patel AA et al (2009). Adding a dopamine agonist to pre-existing levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *Int J Clin Pract* 63: 612-623
14. Fernandez HH, Chen JJ (2007). Monoamine oxidase-B inhibition in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy* 27: S174-S185
15. Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J et al (2008). A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord* 23: 2194-2201
16. Stocchi F et al (2002). Prospective randomized trial of lisuride infusion vs oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Brain* 125: 2058-2066
17. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F (2006). Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific and clinical implication. *Lancet Neurology* 5: 677-687
18. Murata M, Mizusawa H, Yamanouchi H et al (1996). Chronic levodopa therapy enhances dopa absorption: contribution to wearing-off. *J Neural Transm* 103 (10): 1177-1185
19. Nutt JG, Obeso JA, Stocchi F (2000). Continuous dopamine-receptor stimulation in advanced Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 23 (Suppl 10): S109-S115
20. Olanow W, Schapira AH, Rascol O (2000). Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 23 (Suppl 10): S117-S126
21. Koeppe MJ et al (1998). Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 393: 266-268
22. Rinne JO et al (2004). Striatal dopaminergic system in dopa-responsive dystonia: a multi-tracer PET study shows increased D2 receptors. *J Neur Transm* 111: 59-67
23. Zisapel N (2001). Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. *Cell Mol Neurobiol* 21 (6): 605-616
24. Chouvet G et al (2003). Wakefulness and central basal nuclei: experimental observations and possible implications in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 159 (Suppl 11): S671-S676
25. Manley LD, Kuczenski R, Segal DS et al (1992). Effects of frequency and pattern of medial forebrain bundle stimulation ON caudate dialysate dopamine and serotonin. *J Neurochem* 58 (4):1491-1498

26. Lee CR, Abercrombie ED, Tepper JM (2004). Pallidal control of substantia nigra dopaminergic neuron firing pattern and its relation to extracellular neostriatal dopamine levels. *Neuroscience* 129 (2): 481-489
27. Van Oosten RV, Verheij MM, Cools AR (2005). Bilateral nigral 6-hydroxydopamine lesions increase the amount of extracellular dopamine in the nucleus accumbens. *Exp Neurol* 191 (1): 24-32
28. De la Fuente-Fernandez R, Sossi V, Huang Z et al (2004). Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain* 127 (12): 2747-54
29. Inoue M, Katsumi Y, Hayashi T et al (2004). Sensory stimulation accelerates dopamine release in the basal ganglia. *Brain Res* 1026 (2): 179-184
30. Maratos EC, Jackson MJ, Pearce RK et al (2003). Both short- and long-acting D-1/D-2 dopamine agonists induce less dyskinesia than levodopa in the MPTP-lesioned common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Exp Neurol* 179 (1): 90-102
31. Pearce RK, Banerji T, Jenner P et al (1998). De novo administration of ropinirole and bromocriptine induces less dyskinesia than levodopa in the MPTP-treated marmoset. *Mov Disord* 13 (2): 234-241
32. Nielsen KM, Soghomonian JJ (2003). Dual effects of intermittent or continuous levodopa administration ON gene expression in the globus pallidus and subthalamic nucleus of adult rats with a unilateral 6-OHDA lesion. *Synapse* 49: 246-260
33. Stocchi F, Hersh BP, Scott BL et al (2008). Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin* 24: 2883-2895
34. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA et al (2007). Ropinirole 24-hour prolonged release Randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 68: 1108-1115
35. Watts RL, Sethi KD, Pahwa R et al (2007). Ropinirole 24-hours prolonged release delays the onset of dyskinesia compared with carbidopa/levodopa in patients with Parkinson's disease treated with levodopa. *Mov Disord* 22 (Suppl 16): 95

CLINICA, ANATOMIA FUNZIONALE E PRINCIPI DI FISIOPATOLOGIA PER INTERPRETARE I TEST CARDIOVASCOLARI

Pietro Cortelli

Clinica Neurologica, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

INTRODUZIONE

La valutazione di laboratorio della funzione del Sistema Nervoso Vegetativo (SNV) rappresenta un'estensione dell'esame clinico. I test utilizzati hanno lo scopo di riprodurre le condizioni di "stress" a cui normalmente viene sottoposto il sistema cardiovascolare durante le attività quotidiane e di registrare poligraficamente le transitorie modificazioni adattative, dette riflessi cardio-vascolari.

Basi anatomo-funzionali del SNV

Il SNV rappresenta il sistema di integrazione tra informazioni provenienti dal corpo e dall'ambiente e le risposte adattative stato-dipendenti finalizzate al mantenimento dell'omeostasi. Ha azione regolatoria su numerose ed importanti funzioni vitali come l'attività cardio-circolatoria, gastro-enterica, sudomotoria, genito-urinaria. Da un punto di vista anatomico-funzionale il SNV è costituito da circuiti neuronali topograficamente localizzati in numerose aree e nuclei cerebrali (il cosiddetto Central Autonomic Network o CAN) e da due sistemi efferenti rappresentati dal Sistema Simpatico e dal Sistema Parasimpatico.

Il Central Autonomic Network (CAN) è coinvolto nel controllo tonico, fasico ed adattativo stato-dipendente delle funzioni vegetative. Da un punto di vista anatomico include l'insula, corteccia cingolata anteriore, corteccia prefrontale ventro-mediale, amigdala, ipotalamo, grigio periacqueduttale, nucleo parabrachiale, nucleo del tratto solitario, porzione ventrolaterale e ventromediale del bulbo, e tegmento laterale del bulbo. Questo sistema riceve ed integra informazioni viscerali, ormonali e ambientali. Gli effettori principali sono i neuroni autonomici pregangliari nonché i motoneuroni neuroendocrini, respiratori e sfinterici. Dal punto di vista biochimico, il CAN è altamente complesso poiché numerosi neurotrasmettitori e mediatori sono implicati nel suo funzionamento.

I nuclei viscero-effettori del Sistema Simpatico sono localizzati nelle parti toracica e lombare del midollo spinale (colonna intermedio-laterale del midollo spinale). I nuclei parasimpatici si trovano invece a livello del tronco dell'encefalo e nella parte sacrale del midollo spinale.

Dalle cellule effettrici simpatiche nascono fibre pre-gangliari dirette ai gangli del simpatico posti ai lati o anteriormente ai corpi vertebrali. I nuclei parasimpatici cranici sono di pertinenza del III, VII, IX, X, XI nervo cranico sul cui percorso si trovano i gangli del sistema parasimpatico. La porzione sacrale si localizza invece a livello delle colonne parasimpatiche sacrali laterale e mediale poste in corrispondenza della base del corno anteriore da cui originano le fibre pre-gangliari dirette ai gangli pelvici.

Da un punto di vista biochimico, mentre le fibre pre-gangliari di entrambi i sistemi

sono di tipo colinergico, le fibre post-gangliari del parasimpatico sono sempre colinergiche, mentre quelle del simpatico sono noradrenergiche.

Basi fisiologiche del controllo dell'apparato cardiovascolare

Le modificazioni della pressione arteriosa sono legate da un lato alla quantità di volume ematico circolante e dall'altro dalla gittata cardiaca (GC) e dalle resistenze periferiche totali (RPT). Mentre la regolazione della volemia è prettamente a carico del rene e per essere modificata richiede risposte a lunga latenza, la GC e le RPT sono regolate dall'attività del SNV. I meccanismi di regolazione della funzione cardiocircolatoria possono essere distinti in:

- meccanismi a breve termine (secondi o minuti): sono essenzialmente legati al SNV; influiscono sulla GC (simpatico e parasimpatico con effetto cronotropo positivo e negativo rispettivamente) ed RPT (simpatico) e sono legate a meccanismi di natura barocettiva, chemocettiva e volumetrica;
- meccanismi a medio e lungo termine (minuti-ore-giorni): soprattutto di origine endocrina e renale.

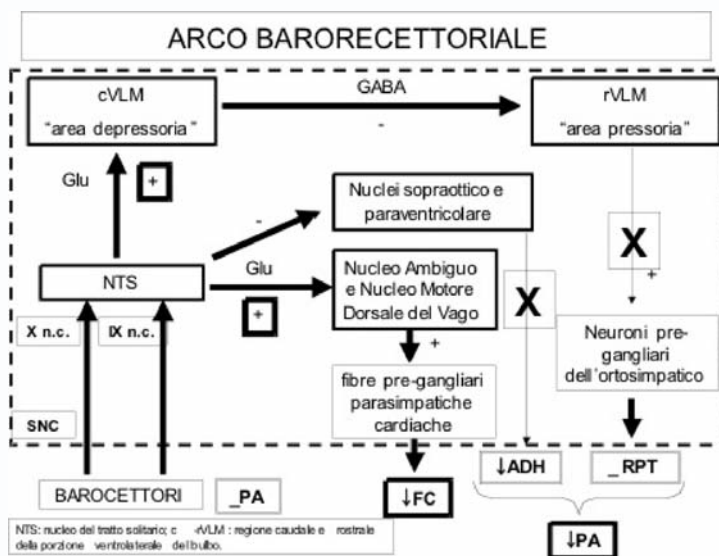


Figura 1: Arco Barorecettoriale

La *regolazione chemocettiva* origina a livello dei chemocettori localizzati nel globo aortico e carotideo. Le vie centrali sono sovrapponibili alla regolazione barorecettoriale eccetto il fatto che le afferenze al NTS arrivano in una porzione che proietta direttamente al rVLM in senso eccitatorio. I glomi, altamente vascularizzati, misurano le pressioni parziali dei gas arteriosi senza modificarle e rispondono selettivamente a riduzioni della pO_2 con conseguente azione su centri respiratori (iperventilazione) associata a marcato aumento delle RPT.

La *regolazione barocettiva* (Figura 1) origina dai meccanocettori localizzati nel seno carotideo e nell'arco aortico. Le fibre afferenti, raccolte dal IX e X nervo cranico

rispettivamente, giungono a livello bulbare dove terminano nel Nucleo del Tratto Solitario (NTS) dove esercitano azione eccitatoria su neuroni che proiettano alla parte caudale ed intermedia della porzione ventro-laterale del bulbo (cVLM). Da qui una via inibitoria proietta alla parte rostrale della porzione ventro-laterale del bulbo (rVLM) da cui originano fibre discendenti che vanno ad eccitare i neuroni pregangliari del simpatico a livello delle colonne intermedio-laterali del midollo spinale. Dal NTS originano inoltre fibre eccitatorie dirette al Nucleo Ambiguo ed al Nucleo Motore Dorsale del Vago da cui nascono fibre parasimpatiche dirette al cuore. Un incremento quindi della PA provocherà una riduzione della GC provocata dal vago ed un decremento delle RPT dovuta ad inibizione del simpatico.

La *regolazione volumetrica* nasce invece dai recettori cardio-polmonari di volume. La loro azione è quella di ridurre sia GC che RPT associata ad incremento della diuresi legato ad inibizione del tono simpatico renale. L'organizzazione centrale del riflesso è sovrapponibile a quella barorecettiva.

Indicazioni allo studio dei riflessi cardiovascolari

Le principali indicazioni allo studio del controllo vegetativo dei riflessi cardiovascolari sono:

- insufficienza vegetativa generalizzata (autonomic failure)
- disfunzioni vegetative benigne che possono mimare malattie a prognosi grave (sincope riflessa, sindrome da esagerata tachicardia ortostatica, PoTS)
- neuropatia distale delle piccole fibre
- neuropatie vegetative (diabete)
- ipotensione ortostatica
- intolleranza ortostatica (sintomi in ortostatismo in assenza di ipotensione ortostatica)
- evoluzione di una sindrome disautonomica
- efficacia della terapia
- rilevazione di disfunzione simpatica nel dolore cronico

In genere i quesiti clinici che vengono più frequentemente posti al medico di laboratorio sono rappresentati dalla ricerca di segni di disfunzione vegetativa in pazienti con sindromi complesse, la ricerca delle possibili cause di ipotensione ortostatica e la diagnosi differenziale degli episodi di perdita di coscienza transitoria. Gli obiettivi principali dello studio della funzione del SNV sono:

1. evidenziare la **presenza** di disautonomia;
2. quantificare la **severità** della disautonomia;
3. valutare la **distribuzione** della disfunzione vegetativa (sudomotoria, adrenergica, cardiovascolare);
4. determinare il **sito della lesione** del SNV.

Preparazione del paziente

Prima dell'esecuzione dell'esame di laboratorio è importante che il paziente rispetti alcune regole al fine di eliminare o comunque limitare la presenza di fattori di confondimento dei risultati:

- non assumere caffè, tè, nicotina nelle 3 ore prima dell'esame;
- non assumere la terapia che normalmente assume al mattino; anticolinergici, antistaminici e prodotti da banco per tosse e raffreddore, fludrocortisone,

diuretici, simpaticomimetici, parasimpaticomimetici non dovrebbero essere assunti da 48 ore prima dell'esame; analgesici (inclusi oppiacei) non vanno assunti il giorno dell'esame.

TEST DI ESPLORAZIONE FUNZIONALE DEL SNV

I test di esplorazione del SNV possono essere suddivisi in:

- test non farmacologici: tilt test, manovra di Valsalva, respiro profondo, esercizio isometrico, cold pressure test, cold face test, calcolo aritmetico, massaggio del seno carotideo
- test biochimici: misurazione dei livelli di noradrenalina plasmatica in posizione clino e ortostatica
- test farmacologici: infusione di noradrenalina con curva dose-risposta, test con atropina e clonidina

A seconda del quesito clinico e delle condizioni del paziente il medico di laboratorio deciderà quali test effettuare.

Nel caso in cui il quesito clinico sia la diagnosi differenziale di episodi di perdita di coscienza transitoria, vengono in genere effettuati tilt-test della durata di 30 minuti, respiro profondo e manovra di Valsalva. Nel sospetto invece di insufficienza vegetativa sistemica vengono effettuati tilt-test di 10 minuti, manovra di Valsalva, respiro profondo, cold-face ed esercizio isometrico.

Durante l'esecuzione dell'esame vengono registrati poligraficamente diversi parametri tra cui pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca (FC), respiro oronasale e toracico, pletismogramma, EEG. Questi test permettono, a seconda dei parametri che vengono valutati, di fornire informazioni selettive sia sulla funzione del sistema simpatico che parasimpatico. Per la valutazione del simpatico vengono in genere considerate la risposta pressoria al tilt-test, manovra di Valsalva, esercizio isometrico, cold-pressor o al test del calcolo aritmetico. Per indagare invece la funzione cardiovascolare sono valutate le variazioni della frequenza cardiaca al test del respiro profondo, manovra di Valsalva, tilt-test e cold-face.

Sicurezza e potenziali rischi

I test non invasivi hanno un elevato rapporto sicurezza-validità anche se esistono potenziali rischi legati alla manovra (es.: emorragie oculari e dislocamento del cristallino in seguito a manovra di Valsalva oppure aritmie cardiache in soggetti predisposti in seguito a tilt-test o ad esercizio isometrico).

Principali controindicazioni ai test non farmacologici

Prima dell'esecuzione dei test va sempre esclusa la presenza di condizioni morbose che possano controindicare l'esecuzione di alcuni test. Le condizioni principali da considerare sono rappresentate da:

- retinopatia e/o ipertensione oculare che controindicano l'esecuzione della manovra di Valsalva;
- cardiopatia ischemica che controindica l'esecuzione dell'esercizio isometrico;
- la presenza di placche ateromatiche carotidiche ulcerate o voluminose oppure recenti episodi cerebrovascolari acuti che controindicano l'esecuzione del

- massaggio del seno carotideo;
- bradicardia eccessiva o blocchi di branca che controindicano l'esecuzione del cold-face.

Test non farmacologici

Tilt-test

È un test di esplorazione di tutto l'arco barorecettoriale.

Fisiologia: il passaggio dalla posizione supina a quella eretta provoca il trasferimento di 300-800 cm³ di sangue dal compartimento vascolare centrale alle regioni declivi (arti inferiori, pelvi, distretto splancnico) con conseguente transitoria ipotensione. Questo stress ortostatico evoca quindi una serie di risposte cardiovascolari compensatorie necessarie al mantenimento dell'omeostasi che provocano un rapido incremento della FC con due picchi: uno precoce (a 3 secondi) legato ad inibizione vagale prodotta dall'integrazione di afferenze provenienti da contrazione muscolare e da sedi centrali (insula e cingolo) ed uno più graduale (a 12 secondi) legato all'inibizione vagale e ad attivazione del simpatico legata al baroriflesso causata dalla transitoria ipotensione.

Il tilt test passivo, riducendo la risposta compensatoria dovuta alla contrazione muscolare attiva esagera questo meccanismo e aumenta la sensibilità del test.

La FC e la PA ritornano nuovamente a livelli basali dopo circa 30 secondi.

Metodo: il paziente viene portato passivamente in posizione eretta a 60-70° tramite un letto basculabile dotato di base d'appoggio per i piedi. Il tilt test dura 10 minuti quando l'indicazione è una sospetta disautonomia. Nei casi in cui si esegue il test in pazienti con episodi di perdita di coscienza di causa ignota sospetti per sincope neuromediata la durata è di 30 minuti. Durante il test possono essere effettuate manovre provocatorie per scatenare gli episodi sincopali oppure effettuare prelievi ematici per il dosaggio della noradrenalina plasmatica.

Parametri valutati: modificazione della PA sistolica e diastolica (PAS e PAD) ed FC al termine del test rispetto ai valori basali (Figura 2).

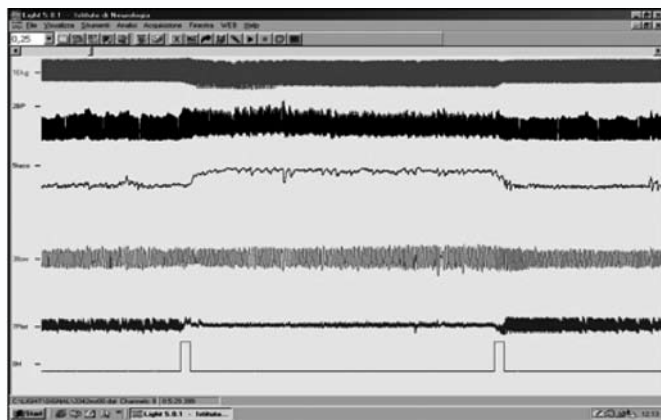


Figura 2: tracciato poligrafico durante Tilt-Test

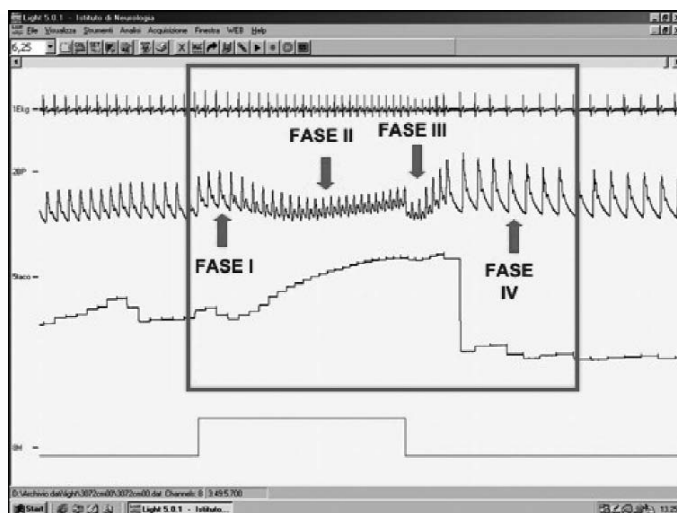


Figura 3: tracciato poligrafico durante manovra di Valsalva

Manovra di Valsalva

È un test di esplorazione di tutto l'arco barorecettoriale.

Fisiologia: la manovra viene suddivisa in 4 fasi (Figura 3):

- Fase I: coincide con l'inizio dell'espiazione ed è caratterizzata da incremento della pressione intratoracica e addominale responsabile di una compressione meccanica dell'aorta con conseguente incremento transitorio della PA e riduzione della FC;
- Fase II: coincide con il protrarsi dell'espiazione con riduzione del ritorno venoso al cuore e della gittata cardiaca da cui conseguono una riduzione della PA ed incremento della FC. Nei soggetti normali la fase 2 si caratterizza per iniziale calo della PA (Fase 2 a-iniziale) seguita da un lento recupero dei valori pressori (fase 2 b-tardiva), legata ad incremento delle RPT (per aumento dell'attività simpatica e delle catecolamine circolanti).
- Fase III: è meccanica come la fase I ed è caratterizzata da decremento transitorio PA con aumento della FC legato al riempimento dei vasi intratoracici immediatamente dopo la manovra;
- Fase IV: è caratterizzata dalla normalizzazione della gittata cardiaca e del ritorno venoso, mentre permangono elevate le RPT per effetto dell'attività simpatica: ne consegue un notevole incremento della PA al di sopra dei livelli basali (overshoot) con riduzione della FC riflessa (bradicardia post-manovra).

Metodo: al paziente viene chiesto di soffiare a glottide aperta in un dispositivo a siringa connesso con una colonna di mercurio di uno sfigmomanometro mantenendo una pressione espiratoria forzata di 40 mmHg per 15 secondi. La procedura viene ripetuta almeno tre volte con un intervallo di almeno 2 minuti tra una e l'altra. L'esame viene preferibilmente eseguito in posizione seduta per sfruttare al meglio gli effetti circolatori ottenuti in questa posizione. Tuttavia in laboratorio si preferisce la posizione supina per evitare un'eccessiva caduta della PA durante la manovra, soprattutto nei pazienti con sospetta disautonomia.

Parametri valutati: oltre alla valutazione delle modificazioni pressorie e della FC in ogni fase della manovra, routinariamente vengono considerati i seguenti valori ricavati:

Valsalva Ratio (VR) ovvero il rapporto tra l'intervallo R-R minimo durante la tachicardia della fase II e l'R-R più lungo durante la bradicardia della fase IV;

Overshoot ovvero l'incremento della PAS oltre i valori basali al termine della manovra.



Figura 4: tracciato poligrafico durante respiro profondo

Respiro profondo

Esplora il sistema efferente parasimpatico.

Metodo: il soggetto, in posizione supina, viene invitato a respirare profondamente al ritmo di 6 atti consecutivi al minuto (cicli espiratori ed inspiratori di 5 secondi) seguendo un segno visivo e/o acustico per un periodo di circa 10 secondi (Figura 4).

Fattori che possono alterare la risposta della FC al respiro profondo sono età, frequenza di respirazione, metodo di analisi, ipocapnia, influenza dell'attività simpatica, posizione del soggetto, salicilati ed altri farmaci, profondità del respiro, obesità.

Parametri valutati:

- E:I ratio: è il rapporto tra il valore medio degli intervalli R-R più lunghi durante ogni espirazione (in sec) e il valore medio degli R-R più brevi (in sec) durante ogni inspirazione. Valori $\leq 1,10$ sono considerati patologici.
- Intervallo I-E: è considerato il parametro più sensibile per valutare il sistema vagale cardiaco. Si ottiene calcolando la differenza tra la FC massima e minima per ognuno dei 6 cicli respiratori; si calcola quindi la media ottenendo la "differenza inspiratoria-espiratoria" in battiti al minuto. Valori ≤ 10 bpm sono considerati patologici; 11-15 borderline; > 15 normali.

Esercizio isometrico

Esplora le efferenze simpatiche vasocostrittrici.

Fisiologia: è una risposta che origina a livello dei chemocettori, sensibili alle molecole prodotte dalle fibrocellule muscolari striate durante la contrazione muscolare, attraverso fibre nervose afferenti mieliniche di piccolo calibro ed amieliniche, che determinano risposte riflesse cardiovascolari e vasomotorie; intervengono inoltre riflessi mediati da meccanocettori muscolari e controllo soprasegmentario.

Risposta fisiologica: aumento PA ed FC. Δ PAD > 15 mmHg; borderline 11-14 mmHg; patologico \leq 10 mmHg.

Metodo: il soggetto è invitato a compiere una contrazione muscolare massimale stringendo la maniglia di uno sfigmomanometro. Si calcola quindi il 30% della contrazione muscolare effettuata e si chiede al paziente di mantenere tale contrazione per 3-5 minuti.

Fattori che possono alterare o rendere ineseguibile il test:

- paziente non collaborante;
- deficit di forza distale (es.: miopatie, neuropatie, ecc.).

L'esame è controindicato in caso di cardiopatia ischemica.

Cold pressor

Esplora le efferenze simpatiche vasocostrittrici.

Fisiologia: il circuito riflesso origina dai termocettori e nocicettori cutanei che, attraverso le fibre C amieliniche, determinano successivo aumento dell'attività simpatica; è ipotizzato inoltre un controllo centrale. *Risposta fisiologica:* incremento della PA e in minor misura della FC.

Metodo: si invita il soggetto ad immergere una mano in un contenitore con ghiaccio per 90 secondi.

Test di calcolo aritmetico

Esplora le efferenze simpatiche vasocostrittrici.

Fisiologia: test di valutazione delle efferenze vasocostrittrici simpatiche dipendenti dai centri superiori.

Metodo: si invita il soggetto a compiere sottrazioni successive di difficoltà differente a seconda della scolarizzazione.

Risposta: incremento PA ed FC.

Il vantaggio principale di questo test è la facilità di esecuzione; è però necessaria la collaborazione del paziente e risulta alterato se il soggetto presenta disturbi cognitivi.

Cold face

Esplora la funzione delle efferenze vasocostrittrici simpatiche e del controllo cardiovagale.

Fisiologia: lo stimolo freddo nell'area innervata dalla I branca del trigemino determina una bradicardia legata ad attivazione vagale centrale; si associa inoltre vasocostrizione periferica (con incremento della PA);

Metodo: si applica un sacchetto pieno d'acqua e cubetti di ghiaccio sulla fronte del paziente per 1 minuto, durante respirazione regolare ed eventualmente durante apnea volontaria (per eliminare le variazioni della FC elicitate da tale manovra).

Risposta fisiologica: incremento della PA e decremento della FC.

Test controindicato in caso di bradicardia e blocchi di branca.

Massaggio del seno carotideo

Il seno carotideo gioca un ruolo importante nel controllo riflesso della PA, FC e RP. Il riflesso comprende una *branca afferente* che origina nel barorecettore del seno e giunge al midollo allungato; la *branca efferente* consiste nelle efferenze cardiovascolari e del sistema simpatico vascolare.

Obiettivo: il massaggio del seno carotideo può essere utilizzato per identificare pazienti con sincope legata ad ipersensibilità del seno carotideo.

Metodo: può essere effettuato in posizione clino od ortostatica. Il punto di repere è a livello della cartilagine cricoide, subito davanti il muscolo sternocleidomastoideo. Inizialmente il SC destro viene massaggiato per 5-10 secondi; dopo 1-2 minuti si ripete la procedura a sinistra, se la prima manovra è risultata negativa.

Risposta:

- cardioinibitoria (bradicardia, blocco A-V o asistolia);
- vasodepressoria (calo della PAS);
- mista.

È positiva se: pausa ventricolare > 3 secondi oppure riduzione della PAS > 50 mmHg.

Controindicazioni: recenti episodi cerebrovascolari acuti e/o aterosclerosi carotidea (in particolare placche voluminose o ulcerate).

Dosaggio delle catecolamine

La noradrenalina (NA) plasmatica risulta dal rilascio da parte delle terminazioni nervose simpatiche postgangliari e il suo dosaggio in posizione supina rappresenta un indice della funzione del sistema simpatico. **Lesione pregangliare:** NA supina nella norma; NA in ortostatismo ridotta o assente;

Lesione postgangliare: NA supina ridotta.

Test farmacologici

L'utilizzo di sonde farmacologiche con azione sia agonista che antagonista è essenziale per ottenere informazioni sull'integrità sia delle vie funzionali vegetative che dei recettori degli organi bersaglio.

BIBLIOGRAFIA

1. Low P.A. Clinical Autonomic Disorders, 2nd edition. Lippincott-Raven 1997
2. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. Clinical Neurophysiology 2006; 117: 716-730
3. Weimer LH. Autonomic testing: common techniques and clinical applications. Neurologist. 2010;16:215-22
4. Hilz MJ, Dutsch M. Quantitative studies of autonomic function. Muscle Nerve. 2006; 33: 6-20
5. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, Melga P, Viviani GL, Esposito K, Morganti R, Cortelli P; Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21:69-78
6. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1996 ; 46:873-80
7. Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. Eur J Neurol. 2006 ; 13: 930-6

COME VALUTARE I RIFLESSI CARDIOVASCOLARI

Rita Di Leo

I.R.C.C.S San Camillo - Venezia

Biosegnali come frequenza cardiaca (FC) e pressione arteriosa (PA) hanno una continua variabilità che può essere registrata in condizioni di riposo, dopo specifici stimoli fisiologici oppure dopo la somministrazione di farmaci attivi su sistema cardiovascolare; tale variabilità, in presenza di una disfunzione del Sistema Nervoso Vegetativo (SNV) risulta alterata.

La funzionalità vegetativa cardiovascolare può essere esplorata con una batteria di test di riflettività atti ad esplorare la funzionalità delle strutture del Central Autonomic Network (CAN), delle fibre nervose vegetative e del baroriflesso¹. Questi test essendo non-invasivi, sensibili e riproducibili possono essere utilizzati per riconoscere presenza e distribuzione di una disfunzione vegetativa, quantificarne la severità, seguirne l'evoluzione e valutare la risposta alla terapia oltre che per scopi di ricerca². La registrazione dei biosegnali per i test cardiovascolari necessita di condizioni standardizzate di registrazione, compresi la preparazione del paziente e le condizioni ambientali³.

Dal punto di vista strumentale, strumentazioni di base sono lettino basculabile, munito di pedana, con inclinazione regolabile, sistema per la misurazione non-invasiva battito-battito della pressione arteriosa, elettrocardiografo per la registrazione dell'attività cardiaca; altri biosegnali che possono essere registrati durante i test cardiovascolari sono il pletismogramma e il respiro toracico/nasale. Tutti questi biosegnali possono essere integrati in un sistema "poligrafico" e software dedicati permettono di calcolare diversi parametri, da utilizzare come indici di funzionalità vegetativa cardiovascolare. La gestione della strumentazione e l'esecuzione dei test cardiovascolari viene affidata ai tecnici di neurofisiopatologia, adeguatamente formati ed esperti, coadiuvati da personale infermieristico e sotto la supervisione di un medico pronto ad intervenire in caso di emergenze cardiovascolari sopraggiunte o nell'esecuzione dei test farmacologici.

Nella tabella 1 sono elencati i test cardiovascolari più frequentemente utilizzati e la componente del SNV che viene testata. Ciascun laboratorio deve disporre dei propri valori normativi corretti per età. I test cardiovascolari possono completarsi con il dosaggio delle catecolamine plasmatiche in clinostatismo e in ortostatismo. I test farmacologici prevedono l'utilizzo di farmaci che agiscono sulla componente ortosimpatica (noradrenalina, tiramina, clonidina) e sulla componente parasimpatica (edrofonio, atropina)².

Nell'interpretazione dei risultati è necessario considerare fattori confondenti e interferenti sui test cardiovascolari come la collaborazione del paziente nell'esecuzione dei test; diventa quindi importante istruire e familiarizzare il paziente al test prima della registrazione. La postura può influenzare dei test cardiovascolari come la risposta della FC dopo respiro profondo e la manovra di Valsalva. Alterazioni del ritmo cardiaco come fibrillazione atriale, tachiaritmia, frequenti battiti ectopici precludono l'esecuzione dei test cardiovascolari. Il paziente, prima dell'esecuzione del test, deve astenersi dal praticare intensa attività fisica, evitare l'assunzione di caffeina, alcool e nicotina, e assumere un pasto leggero

alcune ore prima dell'esecuzione del test. Diversi farmaci possono modificare la variabilità della FC e, di conseguenza, agire sui parametri dell'analisi spettrale della stessa senza influenzare i test cardiovascolari. Al contrario alcuni farmaci come antiipertensivi, antidepressivi e neurolettici sono in grado di alterare i test cardiovascolari; qualora non sia possibile un wash out prima dell'esecuzione dell'esame, è necessario considerare accuratamente l'anamnesi farmacologica nell'interpretazione dei risultati⁴.

L'analisi spettrale della frequenza cardiaca con metodo autoregressivo e la *wavelet analysis* utilizzati nello studio della valutazione della variabilità della frequenza cardiaca rispettivamente in *long time* (≥ 5 minuti) e in *short time* permettono di calcolare il bilancio simpato-vagale nei test cardiovascolari⁵⁻⁶.

I test cardiovascolari sono utili nella diagnosi di disfunzione vegetativa cardiovascolare in diverse condizioni cliniche quali neuropatie periferiche, ganglionopatie, mielopatie, insufficienze vegetative primitive, etc.

Le insufficienze vegetative primitive sono malattie a carattere degenerativo e comprendono l'Insufficienza autonoma isolata ed i disturbi vegetativi associati ad Atrofia multisistemica, malattia di Parkinson, demenza a Corpi di Lewy; in queste condizioni i sintomi vegetativi possono associarsi a segni piramidali, extrapiramidali, cerebellari e cognitivi. Tuttavia, i test cardiovascolari non permettono una diagnosi differenziale tra queste diverse condizioni⁷. In alcuni casi sono necessari ulteriori esami come la scintigrafia cardiaca con MIBG⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996, 46:873-80.
2. Mathias CJ and Bannister R. Investigation of autonomic disorders. In: Mathias CJ and Bannister R. *Autonomic Failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 4th Edition. Oxford. Oxford University Press. 1999, 169-195.
3. Low PA and Sletten DM. Laboratory evaluation of autonomic failure. In: Low PA, Benarroch. EE. *Clinical autonomic disorders*. 3rd ed. Baltimore. Lippincot Williams & Wilkins. 2008, 130-157.
4. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, Melga P, Viviani GL, Esposito K, Morganti R, Cortelli P; Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 21:69-78.
5. Malliani A. Heart rate variability: from bench to bedside. *Eur J Intern Med*. 2005, 16:12-20.
6. Ducla-Soares JL, Santos-Bento M, Laranjo S, Andrade A, Ducla-Soares E, Boto JP, Silva-Carvalho L, Rocha I. Wavelet analysis of autonomic outflow of normal subjects on head-up tilt, cold pressor test, Valsalva manoeuvre and deep breathing. *Exp Physiol*. 2007, 92:677-86.
7. Riley DE, Chelimsky TC. Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 ;74:56-60.
8. Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, Alibelli MJ, Berry I, Montastruc JL, Rascol O, Senard JM. Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003,18:890-7.

TERAPIA DELLA IPOTENSIONE ORTOSTATICA/IPERTENSIONE SUPINA

Giovanna Calandra-Buonaura

Clinica Neurologica, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

IPOTENSIONE ORTOSTATICA

L'ipotensione ortostatica (IO) è definita come una riduzione sostenuta di almeno 20 mmHg della pressione arteriosa (PA) sistolica o di 10 mmHg della PA diastolica entro tre minuti dall'assunzione della stazione eretta¹. L' IO può essere il segno clinico iniziale di una disautonomia e può decorrere sintomatica o asintomatica.

Il mantenimento della PA dipende dal controllo battito-battito esercitato dal sistema nervoso vegetativo, dalla gittata cardiaca, dal tono dei vasi di capacitanza e resistenza, e dal volume plasmatico. Non esiste trattamento farmacologico che possa vicariare completamente l'alterato controllo vegetativo del sistema cardiovascolare e pertanto il trattamento efficace dell'IO si deve avvalere di un approccio integrato di terapia non farmacologica (unico approccio per pazienti con IO asintomatica) e terapia farmacologica (indispensabile per pazienti con IO sintomatica). Inoltre, le scelte terapeutiche devono essere ottimizzate in modo specifico per ogni paziente in base alla malattia ma anche in base alle aspettative del paziente ricordando che il bersaglio della terapia della IO non è solo quello di migliorare i valori pressori ma soprattutto quello di ridurre i sintomi e migliorare la qualità di vita.

TERAPIA NON FARMACOLOGIA

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

Il primo obiettivo è quello di insegnare al paziente con IO ad **evitare** i seguenti fattori che influenzano negativamente la PA e la volemia^{2,3}:

1. l'esposizione ad elevate temperature ambientali, i bagni caldi e i luoghi ristretti e affollati;
2. il passaggio rapido dal clinostatismo all'ortostatismo soprattutto al mattino, quando generalmente l'IO è più grave;
3. l'allettamento prolungato;
4. il mantenimento prolungato della stazione eretta;
5. i pasti abbondanti e ricchi di carboidrati o l'alcool che è un vasodilatatore e può peggiorare l'IO;
6. gli sforzi fisici intensi;
7. lo sforzo eccessivo durante manovre come la minzione, il ponzamento e i colpi di tosse, che riducendo il ritorno venoso al cuore, possono causare ipotensione e sincope. I pazienti di sesso maschile dovrebbero urinare in posizione seduta, specialmente la notte;
8. i farmaci con proprietà vasodepressive (diuretici, antipertensivi, anti-anginosi, antagonisti del recettore α -adrenergico per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna, antiparkinsoniani). Spesso tali farmaci sono introdotti per il trattamento della "ipertensione" rilevata da una misurazione solo in posizione supina o seduta e sono causa dello scompenso della IO.

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

Il paziente deve modificare le proprie abitudini **introducendo i seguenti** elementi utili all'espansione del volume ematico che è un requisito indispensabile per ottenere una risposta efficace con la terapia farmacologica^{2,3}:

1. introdurre almeno 2-2,5 l/die di liquidi, meglio se nella prima parte della giornata;
2. introdurre almeno 8 g/die di sodio o 150 mmol/die;
3. fare pasti piccoli e frequenti con ridotto contenuto di carboidrati e seguiti dall'assunzione di caffè. Prima di dormire fare uno spuntino ricco di carboidrati e con dosi moderate di alcol per ridurre l'ipertensione clinostatica notturna;
4. dormire inclinando il letto di 25° (spessori sotto la testata del letto) in modo che la testa risulti sollevata di circa 20-25 cm rispetto ai piedi. Questa manovra oltre a ridurre l'ipertensione clinostatica, che spesso accompagna l'IO, stimolando il sistema renina-angiotensina-aldosterone permette un buon controllo della IO specialmente al mattino al risveglio;
5. eseguire un moderato esercizio fisico quotidiano. Il nuoto è l'attività fisica più consigliabile ma anche il vogatore può essere utile perché si utilizza in posizione seduta;
6. utilizzare calze elastiche con gradiente pressorio massimale alle caviglie (compressione di 30-40 mmHg) e minimo in vita (0-5 mmHg), per compensare il sequestro venoso indotto dalla gravità;
7. imparare a riconoscere i sintomi fisici causati dalla ipotensione ortostatica;
8. eseguire alcune manovre per contrastare i sintomi premonitori della IO ed evitare o ritardare la sincope aumentando il ritorno venoso⁴. Le manovre più efficaci sono: incrociare le gambe a forbice, chinarsi in avanti con la testa a livello del cuore, accovacciarsi (squatting) sui talloni, utilizzare la pompa muscolare con la contrazione dei muscoli addominali, dei glutei o dei polpacci. Queste manovre possono generalmente essere applicate in qualsiasi situazione ma possono risultare difficili nel caso di grave disabilità motoria e di disturbi dell'equilibrio. Può essere utile l'uso di sedie portatili pieghevoli che permettono ai pazienti di sedersi immediatamente qualora riconoscano l'esordio di sintomi presincopali.

Infine, è stato dimostrato che la rapida introduzione (in 3-4 minuti) di 0.5 litri di acqua evoca una marcata risposta pressoria e il miglioramento dei sintomi che perdura per un'ora o più⁵.

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Lo scopo del trattamento farmacologico dell'IO non è di riportare i valori pressori entro i limiti di norma, ma di rendere la IO asintomatica permettendo al paziente una autonomia funzionale almeno nell'ambito della casa. Si sconsiglia il frequente automonitoraggio della PA da parte del paziente perché generalmente forviante e condizionato dalla posizione e dal momento della giornata in cui viene eseguito. Risulta invece di grande utilità la misurazione della PA delle 24 ore (Holter pressorio) perché permette la contemporanea valutazione della entità della IO in particolare post-prandiale e al mattino e della ipertensione supina specialmente quella notturna. I farmaci utilizzati per il trattamento della IO comprendono^{2,3}:

a) Il fludrocortisone, un potente mineralcorticoide sintetico con minimi effetti glucocorticoidi, agisce determinando l'espansione del volume dei liquidi corporei intra- ed extravascolari, sensibilizzando i recettori vascolari alla noradrenalina e aumentando la risposta vasoconstrictrice. Secondo le linee guida della Federazione Europea delle Società Neurologiche (EFNS) è il farmaco di prima scelta per il trattamento della IO neurogena². La dose iniziale è di 0,1 mg/die aumentabile di 0,1 mg ogni 1-2 settimane fino a un massimo di 0,3-0,5 mg/die, generalmente in un'unica somministrazione prima di dormire al fine di migliorare il controllo pressorio del mattino al risveglio che è il momento critico della giornata. La somministrazione serale comunque necessita di valutare con attenzione l'entità della ipertensione supina notturna. Il picco plasmatico viene raggiunto in 45 minuti e l'emivita plasmatica è di circa 7 ore. L'azione sulla PA si sviluppa dopo 5-6 giorni di trattamento. La combinazione di una buona idratazione, dell'apporto di sali adeguato, del dormire con la testa sollevata di circa 20-25 cm rispetto ai piedi e di 0,1-0,2 mg/die di fludrocortisone è il miglior metodo per trasformare una IO sintomatica in asintomatica. Normalmente all'effetto farmacologico si associa un incremento di peso di 2-3 kg e un moderato edema agli arti inferiori. Ai dosaggi descritti gli effetti collaterali sono minimi, mentre dosi elevate possono determinare sovraccarico e insufficienza cardiaca congestizia, ipopotassiemia e cefalea. L'effetto indesiderato principale e spesso inevitabilmente associato al buon successo della terapia durante il giorno è l'ipertensione supina notturna che richiede trattamenti specifici. Raro è il peggioramento di un diabete preesistente.

b) La midodrina è il simpaticomimetico più usato in Italia, e l'unico approvato dalla Food and Drug Administration negli USA. È in grado di migliorare la IO e i sintomi correlati^{6,7}. Si tratta di un profarmaco che è assorbito quasi completamente come tale e successivamente convertito nel suo metabolita attivo desglimidodrina, che ha effetto vasoconstrictore sulle arteriole e sul letto di capacitanza venoso. La midodrina non attraversa la barriera ematoencefalica perciò ha scarsi effetti sul sistema nervoso centrale. Viene assorbita rapidamente e completamente (biodisponibilità assoluta 93%) ed è escreta prevalentemente per via urinaria (emivita 2-3 ore). La durata d'azione è di circa 4 ore. È indicata nel trattamento della IO in monoterapia o in terapia combinata (es. con fludrocortisone). La posologia è di 2,5-10 mg 3 volte/die, meglio se somministrata al mattino, prima del pranzo e nel pomeriggio (mai dopo le 18 per non interferire sui livelli pressori notturni). L'ipertensione notturna è un effetto indesiderato comune, insieme a piloerezione e ritenzione urinaria.

c) La piridostigmina, inibendo l'acetilcolinesterasi potenzia la trasmissione simpatica ganglionare soprattutto in ortostatismo, dove l'attività simpatica è maggiore. È stato dimostrato in una popolazione di 58 pazienti con IO neurogena, che una dose singola di piridostigmina (60 mg) da sola o associata con la midodrina è in grado di migliorare i valori di pressione diastolica in ortostatismo e i sintomi dovuti a IO, senza determinare ipertensione supina. La dose iniziale è di 30 mg 2 o 3 volte al giorno, aumentabile fino a un massimo di 60 mg 3 volte al giorno. I principali effetti collaterali sono colinergici (eccessiva salivazione, aumento della peristalsi, nausea, vomito e crampi allo stomaco)^{8,9}.

d) La diidrossifenilserina (DOPS, DROXIDOPA) è un profarmaco che viene convertito dalla DOPA-decarbossilasi a noradrenalina. Questo è il farmaco di elezione nei pazienti con deficienza dell'enzima dopamina beta-idrossilasi (DβH), una rara malattia ereditaria in cui il paziente non può sintetizzare la noradrenalina (NA) e l'adrenalina. In tale condizione la diidrossifenilserina nella forma levo o in forma mista racemica innalza i livelli plasmatici di NA superando il blocco di sintesi dovuto all'assenza dell'enzima DβH.

La diidrossifenilserina è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, ma la sua azione non è di tipo centrale bensì periferica. La diidrossifenilserina può essere captata e trasformata in NA a livello dei neuroni simpatici periferici postgangliari (azione di neurotrasmettitore) o a livello di tessuti non neuronali (stomaco, reni, fegato) con successivo rilascio della NA direttamente nel sangue (effetto ormonale). Il farmaco si è rivelato efficace nel migliorare i valori pressori in ortostatismo e ridurre i sintomi correlati alla IO in diverse condizioni cliniche associate a disautonomia (atrofia multisistemica, disautonomia pura, malattia di Parkinson)^{10,11}. La dose di partenza è 200-300 mg/die, con successivi incrementi di 100 mg/die fino al raggiungimento della dose ottimale che varia secondo la condizione clinica (fino a un massimo di 900 mg/die in tre somministrazioni). L'effetto pressorio inizia circa 1 ora dopo la somministrazione del farmaco e dura circa 6 ore¹¹.

Il farmaco è generalmente ben tollerato con lievi effetti avversi (nausea, cefalea, aumento della pressione, allucinazioni). L'incremento della pressione supina è maggiore nei pazienti con disautonomia pura^{10,11}.

e) Trattamenti specifici per particolari situazioni cliniche sono: la *desmopressina* (spray nasale, 10-40 µg, o per os, 100-400 µg per notte) per ridurre la poliuria notturna, l'*octreotide* che inibisce il rilascio di peptidi vasoattivi intestinali e pancreatici (25-50 µg s.c. 30 minuti prima di un pasto), l'*acarbose*, un inibitore dell'α-glicosidasi (100 mg/die) per controllare l'ipotensione postprandiale e l'*eritropoietina* (25-50 U/kg di peso corporeo s.c. per 3 volte la settimana per 6-8 settimane) per aumentare la massa eritrocitaria.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res 2011; 21:69-72.
2. Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. Eur J Neurol 2006; 13:930-6.

3. Low PA and Singer W. Update on management of neurogenic orthostatic hypotension. *Lancet Neurol* 2008; 7:451-8.
4. Wieling W, Van Lieshout JJ, Van Leeuwen AM. Physical manoeuvres that reduce postural hypotension in autonomic failure. *Clin Auton Res* 1993; 3:57-65.
5. Jordan J, Shannon JR, Black BK, et al. The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? *Circulation* 2000; 101:504-9.
6. Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double blind multicenter study. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 1046-51.
7. Jankovic J, Gilden JL, Heine BC, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double blind, placebo controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993; 95: 38-48.
8. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 2006; 63:513-518.
9. Vernino S, Sandroni P, Singer W, et al. Autonomic ganglia. Target and novel therapeutic tool. *Neurology* 2008; 70:1926-32.
10. Mathias CJ. L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa) in the treatment of orthostatic hypotension. The European experience. *Clin Auton Res* 2008; 18[Suppl 1]:25-29.
11. Kaufmann H. L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa): a new therapy for neurogenic orthostatic hypotension. The US experience. *Clin Auton Res* 2008; 18[Suppl 1]:19-24.

TERAPIA INFUSIONALE CON APOMORFINA

Letterio Morgante

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

Sebbene la terapia sostitutiva con levodopa sia tuttora ritenuta la scelta più efficace e sia considerata la strategia farmacologica di riferimento, per eccellenza, della malattia di Parkinson, tuttavia è necessario considerare come il trattamento a lungo termine con questa sostanza, nei pazienti parkinsoniani, possa provocare tutta una serie di complicanze motorie che sono essenzialmente rappresentate dalle fluttuazioni motorie, prevedibili ed imprevedibili, dalle discinesie picco-dose e difasiche e dalle complicanze non motorie caratterizzati dai disturbi psichiatrici, disturbi del sonno, disautonomie. Queste complicanze rappresentano l'espressione più significativa della cosiddetta fase avanzata della malattia nella quale si verifica una risposta instabile alle terapie dopaminergiche (fondamentalmente correlata con la perdita della risposta di lunga durata della levodopa, a una riduzione progressiva della finestra terapeutica e all'insorgenza di una alterazione della sensibilità dei recettori dopaminergici post-sinaptici con fenomeni di up e down regulation) con un grado di disabilità che interferisce significativamente con l'autonomia personale e sociale del paziente che compromette la qualità di vita del paziente stesso. Svariate sono le cause responsabili delle fluttuazioni motorie ed in particolare la breve emivita plasmatica della L-dopa, l'assorbimento gastrico irregolare, l'incremento nella formazione di metaboliti inattivi come la 3-O-metildopa, la ridotta capacità di immagazzinamento di dopamina a livello del recettore presinaptico striatale, le modificazioni farmacodinamiche dei recettori postsinaptici, la dipendenza da carriers specifici e competizione con altri aminoacidi a livello della barriera ematoencefalica. Diverse sono le modalità terapeutiche previste nel paziente con fluttuazioni motorie: incremento del dosaggio della singola dose di L-dopa se la risposta diventa subottimale, frammentazione della terapia con L-dopa, aggiustamento dietetico, aggiunta di inibitori COMT in caso di deterioramento da fine dose, agonisti dopaminergici con significativa riduzione del dosaggio di L-dopa in pazienti con gravi discinesie e fluttuazioni random e non random. Tuttavia, nei pazienti con fluttuazioni random difficilmente questi accorgimenti terapeutici riescono a modificare sostanzialmente sia le discinesie che gli episodi off. In questo contesto di fase complicata si inserisce la possibilità di utilizzare una vecchia sostanza farmacologica: l'apomorfina, molecola che grazie alla sua struttura chimica, in parte simile a quella della dopamina per la presenza di un anello catecolico, è in grado di stimolare i recettori dopaminergici. Si tratta infatti di un classico dopaminoagonista che agisce sui recettori D2 e su quelli D1. Questa doppia attività è estremamente importante perché, negli ultimi anni, è stato dimostrato come la contemporanea stimolazione di questi 2 tipi di recettori garantisca il massimo dell'attività antiparkinsoniana. L'emivita di questa sostanza è molto breve, intorno ai 30 minuti con un picco ematico estremamente rapido intorno ai 7/8 minuti e una biodisponibilità del 100%. Per queste caratteristiche farmacologiche è particolarmente indicata, in bolo, con un dosaggio variabile tra i 3 e 8 mg, nel trattamento degli off imprevedibili e negli off pomeridiani post-prandiali perché,

grazie alla somministrazione parenterale sottocutanea, viene scavalcata la fase di assorbimento gastroenterico.

Un trattamento continuo si può effettuare utilizzando una tecnica di infusione continua sottocutanea con micropompa computerizzata per mantenere l'effetto terapeutico per lungo tempo. Le indicazioni all'infusione continua con apomorfina riguardano soprattutto quei pazienti che presentano gravi fluttuazioni prevedibili e imprevedibili tipo on-off poco controllabili dalle terapie convenzionali. Si tratta di pazienti che presentano, in genere, soglie basse per le discinesie e soglie alte per raggiungere lo stato di on e che pertanto necessitano di una stimolazione dopaminergica continua. È necessario che i pazienti siano particolarmente motivati a sottoporsi alla terapia ed abbiano un buon supporto familiare o esterno. Non dovranno essere considerati per questo tipo di approccio terapeutico pazienti con insufficienza respiratoria, cardiaca, epatica, renale e pazienti con aritmia cardiaca, con età biologica molto avanzata (65/70 anni), con grave psicosi dopaminergica non controllabile dagli antipsicotici atipici (clozapina o quetiapina), con problemi cognitivi e con ipotensione ortostatica. I trials clinici che riguardano il trattamento infusionale con apomorfina eseguiti sin dal 1989^{1,2,3,4}, hanno dimostrato una riduzione della percentuale di ore in off intorno al 60% con una riduzione del dosaggio di levodopa intorno al 40%. Le modalità di trattamento prevedono un primo protocollo terapeutico che suggerisce la premedicazione con domperidone 3 giorni prima dell'inizio dell'infusione (60 mg/die) e la sospensione di tutti i farmaci antiparkinson 12 ore prima di avviare l'infusione con 1 mg/ora di apomorfina che successivamente andrà incrementata di 1 mg/ora ogni 4 ore sino a raggiungere lo stato di on. Aggiungere successivamente, se necessario, levodopa dapprima al mattino ed al pomeriggio sino a 4-5 dosi al dì. I dosaggi medi di apomorfina da somministrare si assestano in genere intorno ai 4-8 mg/ora; è consigliabile non superare globalmente il dosaggio di 100 mg nelle 24 ore. In genere l'infusione viene sospesa durante le ore di sonno. Un altro schema terapeutico prevede la sospensione di tutti i farmaci antiparkinson ad eccezione della L-dopa 12 ore prima dell'inizio dell'infusione. Si consiglia di iniziare con 1mg/ora e di incrementare successivamente il dosaggio con le stesse modalità del precedente protocollo riducendo progressivamente il dosaggio di L-dopa, giorno per giorno, sino a portarla al dosaggio minimo efficace. Mettendo a confronto i 2 protocolli si può affermare che il primo è più agevole e rapido ma provoca maggiore stress per il paziente per la brusca interruzione del trattamento con L-dopa mentre il secondo è più complesso e lento ma provoca minore stress evitando prolungati periodi di off.

I noduli sottocutanei, il priapismo e rarissimi episodi di anemia emolitica rappresentano gli effetti collaterali più segnalati. Per l'anemia emolitica è consigliabile eseguire un test di Coombs in fase di screening ed ogni 6 mesi. Per i noduli sottocutanei bisogna considerare alcune eventualità: a) nodulo rosso che si potrà trattare con pomate al cortisone, b) nodulo purulento che dovrà essere trattato con terapia antibiotica. In caso di insuccesso sospendere la terapia infusiva sottocutanea e considerare l'eventualità di altre strategie terapeutiche come la stimolazione cerebrale profonda o l'infusione duodenale con sistema PEG di duodopa, c) nodulo verde che esprime un cattivo assorbimento di apomorfina negli strati superficiali della pelle (in questo caso utilizzare aghi a farfalla più lunghi), d) nodulo duro che si potrà trattare con pomate ad azione fibrinolitica.

In conclusione, gli studi clinici (tutti in aperto), suggeriscono che il trattamento è sicuro, migliora le fluttuazioni motorie e le discinesie levodopa indotte, riduce il dosaggio di levodopa, non produce alterazioni cognitive e disturbi psicotici (almeno nei follow-up a breve termine), migliora la depressione e la qualità della vita e non richiede l'ospedalizzazione per l'avvio della terapia. Il trattamento infusivo continuo con apomorfina si potrebbe, in definitiva, considerare come una strategia utile, in fase complicata di malattia, quando i trattamenti tradizionali farmacologici non sono più in grado di assicurare un controllo soddisfacente delle fluttuazioni motorie e una buona qualità di vita. Tale trattamento, pertanto, potrebbe rappresentare una prima opzione terapeutica alternativa prima di avviare il paziente a strategie terapeutiche più complesse come la stimolazione cerebrale profonda del subtalamo o del pallido o l'infusione continua attraverso sistema PEG di duodopa anche se, allo stato attuale, non ci sono evidenze cliniche che possono suggerire una strategia rispetto all'altra. Infatti pochissimi sono gli studi comparativi tra queste diverse opzioni. In un recente studio⁵ prospettico di Antonini e coll. sono stati comparati 2 gruppi di pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata che erano stati avviati alla stimolazione cerebrale profonda bilaterale del nucleo subtalamico (13 pazienti) o all'infusione sottocutanea continua con apomorfina (12 pazienti). Al follow-up di 5 anni entrambe le terapie riducevano l'off time quotidiano, ma soltanto la stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico riduceva la durata e la severità delle discinesie. Inoltre, una riduzione del dosaggio dei farmaci si osservava in maniera più significativa nel gruppo sottoposto ad intervento di stimolazione. Infine, si osservava un peggioramento dell'indice NPI dopo stimolazione cerebrale profonda soprattutto nei pazienti che sviluppavano apatia.

BIBLIOGRAFIA

1. Poewe W. et al. Continuous subcutaneous Apomorphine infusions for fluctuating Parkinson Disease. Long-term follow-up in 18 patients. *Adv in Neuro.* 1993; 60:656-659.
2. Pollak P, Champay AS, Hommel M, Perret JE, Benabid A. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psyc.* 1989; 52:544.
3. Stocchi F, Bramante L, Monge A, Viselli F, Baronti F, Stefano E, Ruggieri S. Apomorphine and Lisuride infusion. A comparative chronic study. *Adv in Neuro.* 1993; 60: 653-655.
4. Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Apomorphine infusional therapy in Parkinson's disease: clinical utility and lack of tolerance. *Mov Dis.* 1995;1: 37-43.
5. Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, Pezzoli G. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol.* 2011;258:579-85

TERAPIA INFUSIONALE CON DUODOPA

Maurizio Zibetti

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

La terapia farmacologica convenzionale somministrata per via orale permette generalmente di ottenere un discreto controllo della sintomatologia motoria della malattia di Parkinson durante i primi anni di malattia. Successivamente, tuttavia, compaiono complicanze motorie dovute sia alla progressione della malattia, sia alla terapia farmacologica, per cui si verificano fluttuazioni motorie prevedibili ed imprevedibili: il paziente può manifestare durante la giornata periodi di blocco motorio nonostante l'ottimizzazione della terapia. Inoltre, molto frequentemente compaiono movimenti involontari invalidanti che interferiscono con l'equilibrio e la deambulazione¹. Buona parte dei problemi correlati alla terapia con la levodopa (che è il farmaco tuttora più efficace) è dovuta al fatto che l'unica via di somministrazione è quella orale e l'irregolarità di assorbimento del farmaco a livello intestinale ne limita la biodisponibilità cerebrale diminuendone di conseguenza l'efficacia. Una nuova modalità terapeutica recentemente introdotta per il trattamento dei pazienti parkinsoniani in fase avanzata, consente di ovviare a tali limitazioni della terapia orale convenzionale. Essa consiste nell'infusione continua di una particolare formulazione di levodopa in soluzione gelificata ad elevata concentrazione di farmaco (Duodopa). La somministrazione avviene direttamente a livello intestinale attraverso una gastrostomia percutanea (PEG) per mezzo di una pompa infusoriale portatile. L'infusione continua viene generalmente mantenuta per 12-14 ore al giorno e permette di ottenere una concentrazione plasmatica di levodopa relativamente stabile con riduzione delle fluttuazioni motorie e delle discinesie^{2,3}.

La Duodopa è indicata nel trattamento della malattia di Parkinson idiopatica in stadio avanzato responsiva alla levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e discinesie, quando le combinazioni disponibili di farmaci antiparkinsoniani non danno più risultati soddisfacenti. Tale procedura terapeutica può essere indicata anche in pazienti che abbiano superato i 70 anni, in buone condizioni generali e non affetti da gravi patologie internistiche o significativo deterioramento cognitivo. La terapia con Duodopa non è invece indicata in pazienti affetti da sindromi parkinsoniane atipiche non responsive ai farmaci dopaminergici. Per una corretta gestione dell'apparato infusivo è molto utile il coinvolgimento attivo di un caregiver motivato. Prima dell'esecuzione della PEG è generalmente indicato un periodo test di 2-3 giorni, per verificare la risposta clinica alla Duodopa, che viene temporaneamente somministrata attraverso un sondino naso-duodenale provvisorio. Per la terapia definitiva a lungo termine, il gel viene somministrato mediante la pompa portatile direttamente nel duodeno tramite un sondino permanente posizionato attraverso la PEG; il sistema di infusione è quindi costituito dalla pompa portatile, da un sondino transaddominale esterno e da un sondino intestinale interno. Il trattamento con Duodopa può essere sospeso in qualsiasi momento estraendo il sondino e lasciando cicatrizzare la ferita. La dose di Duodopa (in monoterapia e senza l'utilizzo di farmaci per via orale) deve essere aggiustata per ottenere una risposta clinica ottimale nel singolo paziente; lo scopo è quello di aumentare i periodi di "ON"

funzionale durante il giorno, riducendo il numero di episodi "OFF" e di periodi "ON" accompagnati da discinesie invalidanti. La Duodopa viene solitamente somministrata in monoterapia; tuttavia, quando necessario, altri farmaci antiparkinsoniani potrebbero essere assunti contemporaneamente. La dose giornaliera totale di Duodopa è composta da tre dosi aggiustate individualmente: la dose bolo al mattino, la dose di mantenimento continua ed eventuali dosi bolo extra.

- 1) Dose mattutina: la dose bolo mattutina è somministrata tramite la pompa per raggiungere rapidamente il livello di dosaggio terapeutico (entro 10-30 minuti). La dose mattutina totale è abitualmente di 5-10 ml, corrispondenti a 100-200 mg di levodopa. La dose mattutina totale non dovrebbe superare i 15 ml (300 mg di levodopa).
- 2) Dose di mantenimento continua: la dose deve essere calcolata sulla base dell'assunzione giornaliera precedente di levodopa del paziente. La dose di mantenimento continua viene aggiustata individualmente e di solito è di 2 – 6 ml/ora (40-120 mg di levodopa/ora). In casi eccezionali, può essere necessaria una dose più elevata.
- 3) Dosi bolo extra: da somministrare quando necessario, se il paziente diventa ipocinetico nel corso della giornata. La dose extra deve essere aggiustata individualmente ed è normalmente di 0,5-2,0 ml. In rari casi, può essere necessaria una dose più elevata. Se la necessità di dosi bolo extra supera le 5 al giorno, deve essere aumentata la dose di mantenimento.

Dopo l'impostazione della dose iniziale, è necessario effettuare aggiustamenti successivi della dose bolo mattutina, della dose di mantenimento e delle dosi bolo extra nell'arco di qualche settimana. Di solito l'infusione continua di Duodopa viene eseguita per 12-14 ore durante il giorno mentre viene sospesa durante la notte.

I risultati sono mediamente positivi poiché si ottiene il miglioramento dei blocchi motori, dei movimenti involontari e soprattutto della qualità della vita in pazienti in fase molto avanzata di malattia⁴⁻⁹.

Un recente studio osservazionale prospettico ha valutato l'effetto dell'infusione duodenale continua di levodopa per un periodo di 6 mesi sui sintomi non-motori e sulla qualità della vita nei pazienti affetti da MP in fase avanzata, evidenziando un significativo miglioramento di vari domini funzionali della scala dei sintomi non-motori (cardiovascolare, sonno/fatica, attenzione/memoria, sintomi gastrointesinali, urinari, scialorrea e dolore) ed una correlazione tra il miglioramento dei sintomi non-motori e la qualità della vita⁹.

La Duodopa rappresenta pertanto un'ulteriore opzione terapeutica che si aggiunge a quelle già consolidate (terapie farmacologiche tradizionali, infusione sottocutanea di apomorfina, intervento di neurostimolazione) per pazienti parkinsoniani in fase avanzata accuratamente selezionati¹⁰. Gli aspetti negativi della procedura terapeutica con Duodopa sono principalmente due: l'elevato costo della terapia e l'eventuale malfunzionamento del sistema (dislocazione/occlusione del sondino) risolvibile con varie procedure a seconda del tipo di malfunzionamento⁵. Occorre infine tener presente che sono stati descritti alcuni casi di pazienti che hanno sviluppato una neuropatia assonale subacuta in corso di trattamento con Duodopa, verosimilmente in conseguenza ad una carenza di cobalamina e vitamina B6^{11,12}.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16:448-458.
2. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:216-23.
3. Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesia in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2006;6:1403-1411.
4. Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, Dal Fante M, Lopiano L, Pezzoli G. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 2-month treatment outcome. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1145-9.
5. Nyholm D, Lewander T, Johansson A, Lewitt PA, Lundqvist C, Aquilonius SM. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol*. 2008 Mar-Apr;31(2):63-73.
6. Puente V, De Fabregues O, Oliveras C, Ribera G, Pont-Sunyer C, Vivanco R, Cucurella G, Giralt E, Delgado T, Garcia C, Seoane A, Campo R. Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: impact on control of fluctuations and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Mar;16(3):218-21.
7. Santos-García D, Sanjurjo LF, Macías M, Llaneza M, Carpintero P, de la Fuente-Fernández R. Long-term exposure to duodenal levodopa/carbidopa infusion therapy improves quality of life in relation especially to mobility, activities of daily living, and emotional well-being. *Acta Neurol Scand*. 2011 May 26. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01523.x. [Epub ahead of print]
8. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, Fox K, Mancini F, Canesi M, Odin P, Chaudhuri KR. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord*. 2009 Jul 30;24(10):1468-74.
9. Devos D; French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:993-1000.
10. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L. Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26:664-70.
11. Manca D, Cossu G, Murgia D, Molari A, Ferrigno P, Marcia E, Melis M. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during duodopa therapy. *Mov Disord*. 2009;24:2293-4.
12. Urban PP, Wellach I, Faiss S, Layer P, Rosenkranz T, Knop K, Weis J. Subacute axonal neuropathy in Parkinson's disease with cobalamin and vitamin B6 deficiency under duodopa therapy. *Mov Disord*. 2010;25:1748-52.

PRACTICAL ASPECTS OF INFUSION THERAPIES

Angelo Antonini

Department of Parkinson's disease, IRCCS San Camillo, Venice Lido, Italy

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder, characterized by bradykinesia, tremor and rigidity with postural instability developing later in the course of the illness along with gait and balance abnormalities¹. The motor symptoms associated with PD arise primarily from dopamine deficiency, although other neurotransmitters are involved. Treatment of PD is mainly symptomatic even if recent evidence from the rasagiline trial (ADAGIO) suggests that a disease modifying effect can be achieved particularly in the early phases². Initial treatment aims at replacing dopamine through the administration of oral levodopa or dopamine agonists³⁻⁶.

Although oral therapy can significantly improve clinical features for many years, motor response complications (MRC), characterized by "wearing off" and dyskinesias (potentially associated with OFF-period dystonia), emerge in up to 80% of patients. Their development leads to worsening disability with a significant impact on patient and caregiver quality of life. Moreover, non-motor symptoms (such as urinary disorders, severe anxiety, mood swings, difficulty in concentration, hyperhidrosis, itching and fatigue) may also have a considerable impact on patient and caregiver quality of life particularly in advanced patients. Finally, several axial motor symptoms – e.g. gait problems, postural instability – and some non-motor symptoms – e.g. dysarthria, dysphagia, pain, diplopia and urinary urgency – are not responsive to dopamine replacement therapy (DRT) and likely related to degeneration of in non-dopaminergic neurons⁷⁻¹².

Possible risk factors for the development of MRC include a younger age of onset, daily dose of levodopa therapy and duration of levodopa therapy. Current evidence also suggests that the mode of oral levodopa administration (resulting in pulsatile stimulation) may be an important contributing factor for MRC^{10,11}. Substantial evidence now argues against levodopa neurotoxicity¹³.

This overview provides an update on infusion therapies currently used to provide symptomatic control and reduce MRC in patients with advanced PD. The infusion of dopaminergic drugs achieves steady plasma levels and this can help control MRC in advanced patients. The avoidance of plasma fluctuations helps to minimise dyskinesias since pulsatility may play a role in their mediation¹⁴⁻¹⁷. The risk-benefit profiles of continuous duodenal (or intravenous) levodopa infusions and continuous subcutaneous apomorphine infusion (CSAI) will also be compared with those of alternative options for advanced patients, namely deep brain stimulation (DBS).

BACKGROUND FOR INFUSIONS TO CONTROL MRC

Although the precise molecular mechanisms underlying the development of MRC are debated, the following points are generally accepted:

- 1) Dyskinesias appear almost exclusively in patients on levodopa therapy;

- 2) There is a relationship between dyskinesia and levodopa dosing;
- 3) There is a time lag between the levodopa initiation and emergence of the motor complications and this is likely related to severity of dopamine denervation.

Of several possible mechanisms proposed, central, rather than peripheral (e.g., relating to dietary proteins and/or the gastric absorption of levodopa), mechanisms are currently the most compelling. It is established that standard doses of levodopa/carbidopa do not restore basal ganglia physiology to normal functioning. The administration of intermittent doses of a short-acting formulation of levodopa (which has a relatively short half-life of about 50 minutes and 1.5 hours in combination with carbidopa) results in large and uncontrolled oscillations in striatal dopamine levels. Such oscillations may increase with PD progression and also with loss of striatal dopamine terminals that can normally store dopamine and buffer the inevitable fluctuations in plasma concentration observed with oral levodopa. These events change the normal physiologic situation, where striatal dopamine receptors are continuously exposed to dopamine, to one in which they are exposed to pathologically high and low concentrations of dopamine. This results in pulsatile stimulation of dopamine receptors, and the consequence of this is further destabilization of the basal ganglia network that is already abnormal in patients with PD¹⁷⁻¹⁹.

The impact of pulsatile stimulation of striatal dopaminergic receptors is further supported by experiments on 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-treated primates. Repeated administration of levodopa or other short-acting dopamine agonist drugs, leads to the onset of marked involuntary movements over a relatively short period of time. In contrast, treatment with long-acting dopamine agonists leads to a much lower level of dyskinesia. In MPTP monkeys, administration of multiple small doses of levodopa in conjunction with the peripheral COMT inhibitor entacapone removes much of the pulsatility of motor function seen with standard levodopa treatment regimens and, at the same time, results in a lower incidence and intensity of dyskinesia. Furthermore, the addition of multiple small doses of levodopa plus entacapone to dopamine agonist treatment also avoids dyskinesia induction in MPTP-treated primates^{16,20-23}.

It is thought that pulsatile stimulation of striatal dopaminergic receptors induces downstream changes in proteins and genes, causing plastic changes and consequent alterations in striatal output that promotes the development of MRC¹⁸. Evidence suggests that chronic intermittent stimulation of normally tonically active dopaminergic receptors brings about alterations in cell signals in striatal dopaminergic medium spiny neurons^{16,24}. This may potentiate GABA-ergic efferents, particularly, glutamate receptors of the NMDA subtype. In support of this, overactivity of glutamatergic systems in the basal ganglia has been observed in patients experiencing levodopa-induced dyskinesias (LID)²⁵, while higher internal *globus pallidus* GABA_A receptor content has been observed in post-mortem samples of levodopa-treated dyskinetic patients compared with non-dyskinetic patients^{26,27}. Abnormalities in other non-dopaminergic transmission such as serotonergic, α_2 -adrenergic, opioid and cannabinoid mechanisms, in both priming and expression of LID, have also been reported but their clinical relevance remains to be determined^{24,28}.

The overall hypothesis that pulsatile stimulation of striatal dopamine receptors contributes to the development of levodopa-associated MRC has led to a paradigm

shift in the treatment of PD following the development of therapeutic strategies that aim to minimize MRC by providing more continuous dopaminergic stimulation (CDS)^{18,29-33}. It is believed that the prevention of MRC may be due to the CDS induced by constant levodopa levels, as this avoids the low plasma levodopa-trough levels seen with oral levodopa. Based on clinical evidence, additional potential benefits of CDS include alleviating nocturnal disturbances, avoiding priming for motor fluctuations and dyskinesia, minimizing daytime sleepiness, preventing the development of gastrointestinal dysfunction and reducing the risk of developing psychosis or behavioral disturbances^{30,31,33}.

Apomorphine

Apomorphine is the oldest dopaminergic medication and was initially known for its emetic properties. It has been applied in several medical conditions such as analgesia, insomnia, alcohol dependence, schizophrenia and others. It was initially used for PD over 60 years ago but later ignored for many years following levodopa introduction. It is also the most potent dopamine agonist and its administration can provide symptom relief comparable to levodopa. Apomorphine exerts its antiparkinsonian effect by direct stimulation of striatal postsynaptic dopamine D1 and D2 receptors³⁴. The drug has a rapid absorption after injection (C_{max} 20 min), and a short half-life (almost 43 min), and this is consistent with its rapid onset of action, with effects apparent within 5–15 minutes of subcutaneous administration. Clinical studies generally support a role for CSAI as an effective option for patients with PD and severe fluctuations, poorly controlled by conventional oral drug treatment³⁵⁻³⁶. Overall, studies report an improvement in OFF-time between 50% and 80% as well as dyskinesia. However, these results were reported several years ago in uncontrolled conditions and mostly in individuals on levodopa mono-therapy before other oral dopamine agonists had reached significant clinical application. While the benefit on off time is consistent across all studies, dyskinesia improvement is somehow controversial. Widespread use of dopamine agonists since early disease stages usually leads to a reduction of levodopa doses, the main contributor to the development of involuntary movements. Dyskinesia reduction generally occurs after a few weeks or months of continuous dopaminergic stimulation as a result of wider therapeutic window. Finally, apomorphine mono-therapy can be achieved only with high doses (usually >100 mg/day) at a prize of high risk of behavioural adverse events. Association with oral levodopa (most common condition in clinical practice) de facto does not abolish pulsatility and prevents benefit on dyskinesia.

Intermittent subcutaneous apomorphine (penjet) may also be suitable for the long-term acute treatment of OFF episodes in patients with advanced PD^{37,38}. Apomorphine injections can be a particularly useful option also in patients who undergo surgical procedures or to treat additional non-motor symptoms like dysphagia or pain occurring during OFF periods.

Our experience refers to a prospective study where we compared the effects of CSAI (n=13) with STN-DBS (n=12) in patients with advanced PD and motor fluctuations and dyskinesias that could not be controlled with standard oral treatment³⁹. Patients were given the choice between the two treatments and many chose apomorphine infusion due to the long waiting list for the DBS surgical procedure. Clinical and neuropsychological outcomes were measured 12 months after initiation of

treatment. With apomorphine, patients had a 51% reduction in daily OFF-time and were able to reduce their levodopa dose by 29% at 12 months³⁸. There was no significant change in the abnormal involuntary movement scale (AIMS) scores, suggesting that apomorphine was not an effective treatment for dyskinesia. Neuropsychiatric testing revealed no significant changes in cognition or behaviour, a finding in agreement with other studies⁴⁰. Among patients who received STN-DBS for 12 months, there was a 76% reduction in OFF-time, a reduction in daily levodopa dose of 62% and an 81% reduction in AIMS scores. These improvements suggest effects on both OFF-time and dyskinesia. However, the neuropsychological findings were less positive for STN-DBS. There was a significant worsening of the neuropsychiatric inventory (NPI) compared with baseline and at least 50% of patients exhibited apathy and other behavioural changes that were not apparent at baseline. Similar changes have been reported previously by other groups⁴¹.

Although both apomorphine and STN-DBS produced significant clinical improvements in this study, both treatments had clear drawbacks. Apomorphine failed to treat dyskinesia and STN-DBS was associated with behavioural problems. Experience also points to additional problems with these treatments. During more than 4 years of follow-up with 50 patients receiving apomorphine, 22 have dropped out of treatment because they felt that their motor control was insufficient. In addition, patients who use long-term apomorphine (up to 16 h/day for 24 months) may develop impulse control disorders. Five patients developed such disorders, including pathological gambling, internet addiction, compulsive eating and increased libido and acute paranoia with attempted suicide. These effects are dopamine-mediated and ultimately led to treatment discontinuation³⁸.

Regarding the practicalities of administering CSAI, it is generally recommended to pre-medicate patients with the antidopaminergic agent domperidone 3 days prior to infusion (10 mg 3-4 times/day) in order to help suppress any potential nausea and vomiting. Patients should discontinue oral dopamine agonists. The infusion should be initiated at 1 mg/hour apomorphine whilst maintaining initially the same dose of levodopa. The dose of apomorphine should be increased by 0.5/mg/hour every 2/4 hours depending on tolerability. In order to improve dyskinesias, the dose of levodopa should be reduced on a daily basis, if possible, until complete discontinuation. If adverse events occur the infusion should be discontinued for 6-24 hours. In clinical trials, the most common reported adverse events associated with apomorphine infusion included nodules (70% incidence), sedation and somnolence (23%), nausea and vomiting (10%), renal impairment (6%), orthostatic hypotension (5%) and Coomb test positivity (6%). In addition, good local hygiene and changing the site of injection are important measures to help prevent panniculitis (a relatively rare event). The use of apomorphine can be limited by compliance, local skin reactions at the site of injection particularly with round-the-clock administration^{5,14,19}.

As with any therapy, the selection of patients suitable to receive CSAI is of fundamental importance to optimal outcomes. Appropriate candidates include patients with idiopathic PD who have responded to levodopa and who experience motor fluctuations and/or with dyskinesias that cannot be controlled with oral therapy. Patients with cognitive impairment, advanced biological age with orthostatic hypotension, severe systemic diseases (e.g., hepatic, renal or cardiac failure), or

history of dopaminergic psychosis (which is a contraindication for therapy), should be excluded. Ideally the patient should be well motivated and have available good caregiver support. Patient (and caregiver) compliance is important to ensure optimal outcomes; drop-outs for lack of compliance usually occur during the first 1-3 months of treatment.

Duodenal levodopa infusion

Constant levodopa infusion aims to achieve continuous delivery with an optimised dose that can be kept stable within the patient's individual therapeutic window. Gastric emptying must be bypassed to achieve this. A stable constant-rate intravenous infusion of levodopa (and hence stable plasma levodopa levels), first achieved in 1975, was found to ameliorate motor fluctuations in patients with PD experiencing MRC due to long-term oral levodopa⁴². It was subsequently hypothesised that the development of a sustained-release formulation of levodopa would lead to improved control of the response fluctuations seen with conventional levodopa preparations.

Unfortunately with current oral formulations including those that associate COMT inhibitors constant plasma levels cannot be obtained.

It was found that intravenous infusion of levodopa cannot be maintained in an individual patient for longer than 7-10 days due to poor tolerability of venous access (levodopa is irritating to veins and soft tissues) and the poor water solubility of levodopa. The subsequent development of a stable concentrated levodopa-carbidopa gel (Duodopa[®]) (levodopa/carbidopa 20/5 mg/ml in a carboxymethylcellulose mix) combined with progress in the construction and application of portable duodenal infusion systems using percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG), facilitated the clinical use of this approach^{43,44}. The levodopa-carbidopa gel, which is administered inside the upper intestine via a small tube inserted directly into the duodenum to facilitate permanent use, has proven to be a successful therapeutic strategy⁴⁵. It provides constant plasma levodopa levels, more continuous dopaminergic stimulation and effective treatment of motor complications through physiologic-like activation of dopamine receptors. The avoidance of low plasma levodopa trough levels has been found to reduce motor fluctuations and provide more continuous and predictable clinical benefits for patients⁴⁶⁻⁴⁹.

In clinical trials, continuous intraduodenal infusion of levodopa as monotherapy has been shown to be safe and effective with certain advantages over individually optimised combinations of conventional oral and subcutaneous medications in patients with MRC. The DIREQT (DUODOPA Infusion: Randomized efficacy and quality of life trial)⁴⁸ study, a randomised, controlled multicentre study involving five centres in Sweden, was the pivotal trial for use of the levodopa-carbidopa gel. Patients (n=24) with motor fluctuations and dyskinesia were studied in a crossover design to compare individualised, optimized, conventional treatment and levodopa-carbidopa gel for two periods of three weeks. Levodopa infusion rates averaged approximately 96 mg/hour and the average infusion time was 16.5 hours. Video scoring of motor function was assessed by blinded assessors on a global treatment response scale from -3 to 0 to +3 (severe OFF to ON to ON with severe dyskinesia). Patients also self-assessed their own motor performance and quality of life. The primary endpoint was the percentage of ratings spent within the interval -1 to +1

(functional ON) for each treatment. Statistical analyses were performed on the intention to treat population. Overall, 21 patients received levodopa-carbidopa gel infusion and results from 20 patients were included for conventional treatment. The median rating for motor function -1 to +1 was 100% with levodopa/carbidopa duodenal infusion and 81.3% with conventional treatment ($p < 0.001$). Adverse effects were generally mild and similar between the two treatment regimens.

After completing the study, 16 of the enrolled patients chose to be treated with continuous daytime infusion of levodopa/carbidopa⁴⁷. Our clinical experience suggests that patients appreciate the predictability of this intraduodenal infusion therapy with no medication time points to remember and find the system easy to handle.

Fluctuating motor performance is an important cause of impaired quality of life in advanced PD to which motor complications *per se* and psychosocial consequences of ON-OFF fluctuations may contribute⁵¹⁻⁵². Treatment strategies that stabilize motor performance can improve the situation.

In addition to demonstrating improved short- and long-term motor outcome, levodopa/carbidopa duodenal infusion may also help improve patient QoL^{53,54}. In a 12-month study of prospective clinical and quality of life changes in seven evaluable patients with PD, treatment with levodopa/carbidopa duodenal infusion was associated with significant improvements in four PDQ-39 domains (mobility, activities of daily living, stigma, bodily discomfort; $p < 0.05$). Significant improvements in UPDRS-II (activities of daily living) and -IV (motor complications) in the "on" condition ($p < 0.02$) were also observed⁵⁴.

Adverse events are generally related to the device or surgical procedure. The most frequently reported complications related to the intestinal tube included dislocation, occlusion and kink/knot in tube. Dislocation of the distal part of the tube from the duodenum into the stomach can lead to sudden deterioration of treatment response with recurring motor fluctuations. An obstruction can lead to sudden or gradual worsening of bradykinesia. Complications related to the PEG tube included loose connectors and leakage. Adverse events related to the stoma, which may cause discomfort, included secretion from the stoma, infection, proud flesh around the stoma and pain^{53,54}.

As it is unlikely that continuous dopaminergic infusion strategies mimic precisely the function of the dopaminergic system in the normal brain, certain cautions remain regarding their use. As they are not physiological, infusion therapies are unlikely to avoid sensitisation and tolerance. This suggests a risk that continuous delivery may also encourage the clinician to add more medications in order to extend the response to each dose of levodopa and to consider 24-hour therapy. An unintended consequence of this may be more acute and long-term dopaminergic toxicity as a result of tolerance. However, clinical experience provides very little evidence for the development of tolerance during therapy with levodopa infusion and it is not infrequent to observe a reduction in dose needed during the first months of treatment. Despite these cautions, long-term clinical experience suggests that duodenal levodopa infusion offers an effective alternative in treating patients with advanced PD experiencing MRC⁴⁷⁻⁴⁹. More importantly since levodopa is the most physiologic medication for PD theoretically any patient may benefit from infusion. In clinical practice its use is limited by costs of the product and compliance to PEG surgery.

Deep brain stimulation

Invasive therapies may markedly benefit patients for whom the response to medication is complicated by MRC. Lesional surgery (e.g., pallidotomy) has largely been replaced by deep brain stimulation (DBS), which mimics the effects of levodopa, avoids the need to make a destructive brain lesion and can safely be used bilaterally (for improved symptom control). Individuals who undergo subthalamic nucleus (STN-) DBS (currently the most widely used procedure) usually have severe MRC and disease duration around 12-15 years⁵². Deep brain stimulation (DBS) produces a marked improvement in motor fluctuations and dyskinesias. Clinical studies report improvements in both OFF-time and dyskinesia of approximately 50%^{56,60}. However, comprehensive evidence review suggests that the reduction in the Unified PD Rating Scale (UPDRS) III is greater with medication than with STN-DBS. Benefits associated with STN DBS persist for more than 5 years, although disability still progresses, reflecting degeneration in non-dopaminergic sites⁶⁰.

CONCLUSIONS

Levodopa and apomorphine infusion therapies are currently available and applied in many countries to manage motor complications in advanced PD. However, the total number of treated patients is still limited due to the complexity of the procedure, difficulties in long-term patient management and poor characterization of suitable candidates (there are currently in the region of 1,000 treated patients throughout Western Europe). Considering that most evidence on infusion therapies derives from open-label, uncontrolled studies it is perhaps not surprising that issues surrounding the profile of suitable patients are still debated.

Most importantly, levodopa and apomorphine infusion therapies are less invasive and reversible compared with DBS. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and, to a lesser extent GPi-STN, is probably the most commonly employed procedure for dealing with treatment complications in patients with advanced PD and established inclusion criteria, including age <65-70 years, and the absence of significant cognitive deterioration and significant psychiatric complications.

Given the aforementioned evidence on the effect of infusion and the different risks associated with these therapies and DBS, we propose an algorithm that could be applied by the clinical neurologist when dealing with patients with motor complications that cannot otherwise be managed by oral medications. We believe that, within the appropriate age range (i.e., <65-70 years), severely dyskinetic patients may be better suited for DBS given the often dramatic effects of this procedure on involuntary movement reduction versus the acknowledged problems of identifying a therapeutic window with infusion in such individuals.

For the remaining patient groups based on our clinical experience and taking into account the emerging evidence, levodopa/carbidopa duodenal infusion may represent a reasonable treatment choice considering its potential applicability to all disease stages. However, selection of appropriate treatment should also take into consideration the fact that apomorphine remains the easiest strategy to apply even though its use can be limited by local skin reactions and tolerability (similar to other dopamine agonists). For elderly patients, whilst infusions should be offered rather than surgery the question remains as to which infusion is more appropriate. If

dyskinesias are present then perhaps levodopa/carbidopa duodenal infusion rather than apomorphine would be a more suitable treatment choice since it permits a complete replacement of oral therapy.

REFERENCES

1. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behaviour in diseases of the extrapyramidal system. *Klin. Wochenschr.* 38, 1236–1239 (1960).
2. Olanow CW, Rascol O. Early rasagiline treatment slows UPDRS decline in the ADAGIO delayed start study. *Ann. Neurol.* 64(Suppl 12), S68 (2008). Abstract WIP-11.
3. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 15(Suppl 1), 14–20 (2008).
4. Agid Y, Ahlskog E, Albanese A, Calne D, Chase T, De Yebenes J, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. *Mov. Disord.* 14, 911–913 (1995).
5. Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet.* 359(9317), 1589–1598 (2002).
6. Nutt JG, Holford NHG. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann. Neurol.* 39, 561–573 (1996).
7. Fabbrini G, Brochie JM, Grandas F, Nomoto M, Goetz CG. Levodopa-induced dyskinesias. *Mov. Disord.* 22(10), 1379–1389 (2007).
8. Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J, Luquin MR, Artieda J, Lera G, et al. Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology.* 39(Suppl 2), 11–9 (1989).
9. Marsden CD, Parkes JD, Quinn N. Fluctuations disability in Parkinson's disease: clinical aspects. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement disorders*. London: Butterworth, 96–122 (1982).
10. Grandas F, Luquin MR, Rodriguez M, Vaamonde J, Lera G, Obeso JA. Motor fluctuations in Parkinson disease: risk factors. *Neurologia.* 7(5), 89–93 (1992).
11. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. community-based study. *Brain.* 123(Pt 11), 2297–2305 (2000).
12. 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.* 20(2), 224–230 (2005).
13. Rajput AH. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. *Parkinsonism Related Dis.* 8(2), 95–100 (2001).
14. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2. Art. No.: CD006564 (2008).
15. Fahn S. Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier versus later L-DOPA. *Arch. Neurol.* 56:529–535 (1999).
16. Jenner P. Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology.* 62(1 Suppl 1), S47–55 (2004).
17. Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, Picconi B. Molecular mechanisms underlying levodopa-induced dyskinesia. *Mov. Disord.* 23(Suppl 3), S570–S579 (2008).
18. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Drug insight: Continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2(7), 382–392 (2006).
19. Stocchi F, Tagliati M, Olanow CW. Treatment of levodopa-induced motor complications. *Mov. Disord.* 23(Suppl 3), S599–S5612 (2008).
20. Maratos EC, Jackson MJ, Pearce RK, Jenner P. Antiparkinsonian activity and dyskinesia risk of ropinirole and L-DOPA combination therapy in drug naïve MPTP-lesioned common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Mov. Disord.* 16(4), 631–641 (2001).
21. Pearce RK, Heikkilä M, Lindén IB, Jenner P. L-dopa induces dyskinesia in normal monkeys: behavioural and pharmacokinetic observations. *Psychopharmacology.* 156(4), 402–9 (2001).
22. Smith LA, Jackson MJ, Hansard MJ, Maratos E, Jenner P. Effect of pulsatile administration of levodopa on dyskinesia induction in drug-naïve MPTP-treated common marmosets: effect of dose, frequency of administration, and brain exposure. *Mov. Disord.* 8(5), 487–495 (2003).
23. Smith LA, Jackson MJ, Al-Barghouthy G, Rose S, Kuoppamaki M, Olanow W, Jenner P. Multiple small doses of levodopa plus entacapone produce continuous dopaminergic stimulation and reduce dyskinesia induction in MPTP-treated drug-naïve primates. *Mov. Disord.* 20(3), 306–314 (2005).

24. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad. Med. J.* 83(980), 384–348 (2007).
25. Chase TN, Bibbiani F, Oh JD. Striatal glutamatergic mechanisms and extrapyramidal movement disorders. *Neurotox. Res.* 5(1–2), 139–46 (2003).
26. Calon F, Morissette M, Rajput AH, Hornykiewicz O, Bédard PJ, Di Paolo T. Changes of GABA receptors and dopamine turnover in the postmortem brains of parkinsonians with levodopa induced motor complications. *Mov. Disord.* 18(3), 241–253 (2003).
27. Santini E, Valjent E, Fisone G. Parkinson's disease: levodopa-induced dyskinesia and signal transduction. *FEBS. J.* 275(7), 1392–1399 (2008).
28. Brotchie JM. Nondopaminergic mechanisms in levodopa-induced dyskinesia. *Mov. Disord.* 20:919–931 (2005).
29. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Marin C, Alonso F, Zamarride I, Lanciego JL, *et al.* The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: Importance of dopaminergic innervations and basal ganglia circuits. *Neurology.* 62(Suppl 1), S17–S30 (2004).
30. Wolters E, Lees AJ, Volkmann J, van Laar T, Hovestadt A. Managing Parkinson's disease with continuous dopaminergic stimulation. *CNS Spectr.* 13(4 Suppl 7), 1–14 (2008).
31. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol.* 5, 677–687 (2006).
32. Stocchi F, Olanow CW. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology.* 62(Suppl 1), S56–S63 (2004).
33. Wolters ECh. Deep brain stimulation and continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 13 Suppl, S18–S23 (2007).
34. Tyne HL, Parsons J, Sinnott A, Fox SH, Fletcher NA, Steiger MJ. A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 251(11), 1370–1374 (2004).
35. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, Watt H, Bhatia K, Quinn N, Lees AJ. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord.* 2005 Feb;20(2):151-7.
36. Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull KL Jr, Bottini PB, Sherry JH; APO302 Study Investigators. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism. Relat. Disord.* 13(2), 93–100 (2007).
37. Trosch RM, Silver D, Bottini PB. Intermittent subcutaneous apomorphine therapy for 'off' episodes in Parkinson's disease: a 6-month open-label study. *CNS Drugs.* 22(6), 519–527 (2008).
38. Lewitt PA, Ondo WG, Van Lunen B, Bottini PB. Open-Label Study Assessment of Safety and Adverse Effects of Subcutaneous Apomorphine Injections in Treating "Off" Episodes in Advanced Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol.* 2008 Oct 23.
39. De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, *et al.* Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 77(4), 450-453 (2006).
40. Alegret M, Valldeoriola F, Martí M, Pilleri M, Junqué C, Rumià J, Tolosa E. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004 Dec;19(12):1463-9
41. Morgante L, Basile G, Epifanio A, Spina E, Antonini A, Stocchi F, Di Rosa E, Martino G, Marconi R, La Spina P, Nicita-Mauro V, Di Rosa AE. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. *Arch Gerontol Geriatr Suppl.* 2004;(9):291-6.
42. Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology.* 25(12), 1144–1148 (1975).
43. Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On-off fluctuations in Parkinson's disease. A clinical and neuropharmacological study. *Brain.* 107(Pt 2), 487–506 (1984).
44. Kurlan R, Nutt JG, Woodward WR, Rothfield K, Lichter D, Miller C, *et al.* Duodenal and gastric delivery of levodopa in parkinsonism. *Ann. Neurol.* 23(6), 589–595 (1988).
45. Sage JI, Sonsalla PK, McHale DM, Heikkilä RE, Duvoisin RC. Clinical experience with duodenal infusions of levodopa for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 53, 383–386 (1990).
46. Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. *Expert. Rev. Neurother.* 6(10), 1403–1411 (2006).

47. Samanta J, Hauser RA. Duodenal levodopa infusion for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 8, 657-664 (2007).
48. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, *et al.* Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 64(2), 216-223 (2005).
49. Antonini A. New strategies in motor parkinsonism. *Parkinsonism Relat. Disord.* 13(Suppl 3), S446-S449 (2007).
50. Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation—from theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat. Disord.* 13(Suppl), S24-S28 (2007).
51. Antonini A, Mancini F, Canesi M, Zangaglia R, Isaias IU, Manfredi L, *et al.* Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegener.* 5(3-4), 244-246 (2008).
52. 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.* 20(2), 224-230 (2005).
53. Lee MA, Walker RW, Hildreth AJ, Prentice WM. Individualized assessment of quality of life in idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 21(11), 1929-1934 (2006).
54. Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, *et al.* Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov. Disord.* 22(8), 1145-1149 (2007).
55. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease—long-term experience. *Acta. Neurol. Scand.* 104(6), 343-348 (2001).
56. Krack Paul, Batir A, Van Blercom N, *et al.* Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-1934.
57. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 345, 956-963 (2001).
58. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, *et al.* Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 66(7):983-995 (2006).
59. Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, *et al.* Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov. Disord.* 21(Suppl 14), S171-S196 (2006).
60. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, *et al.* Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 301(1), 63-73 (2009).
61. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkman J, Pinsker MO, *et al.* Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 7(7), 605-614 (2008).

IMAGING FUNZIONALE DELLE DEMENZE

Gilberto Pizzolato^a, Tatiana Cattaruzza^a, Franca Chierichetti^b

^a*Clinica Neurologica, Università di Trieste*

^b*Medicina Nucleare – Centro PET, Ospedale di Castelfranco Veneto (TV)*

INTRODUZIONE

PET e SPECT sono due tecniche diagnostiche tomografiche di Medicina Nucleare che consentono di ottenere immagini della distribuzione di un tracciante radioattivo nei diversi apparati dell'organismo, incluso il cervello. Sono tecniche di neuroimmagine eminentemente funzionali poichè producono mappe che rappresentano lo stato metabolico, biochimico, o emodinamico delle diverse regioni del SNC in condizioni normali o patologiche. La PET e, ancor più, la SPECT hanno una risoluzione spaziale nettamente inferiore a RM e TC. Tuttavia, i tomografi PET più recenti, e alcuni apparecchi SPECT, sono ora abbinati ad un tomografo TC (PET-TC) per cui è possibile visualizzare contemporaneamente l'anatomia e i livelli regionali dell'attività metabolica/perfusione del cervello e quindi identificare, con il corretto dettaglio anatomico, la regione cerebrale con alterata attività funzionale. La PET fa ricorso ad una strumentazione alquanto costosa e complessa che non è presente in molti centri di Medicina Nucleare. Per questo motivo, l'esame di più diffuso impiego clinico è la SPECT, che nella maggior parte delle patologie del SNC fornisce informazioni diagnostiche simili alla PET. Quest'ultima è invece indispensabile nello studio di specifiche patologie neurologiche, quali i tumori cerebrali.

L'impiego più frequente della PET è in oncologia clinica, seguito dagli studi cardiologici e neurologici. In neurologia, la PET è un esame clinicamente utile in diverse patologie del SNC (Tab. 1), ma viene anche utilizzata per studi di attivazione funzionale e cognitiva. Inoltre, come vedremo poi, ha un elevato impatto clinico nella diagnosi delle demenze. Altre applicazioni comprendono lo studio del paziente epilettico per evidenziare l'area sede del focus epilettogeno suscettibile di eventuale exeresi chirurgica. Se il ¹⁸F-DG rappresenta il radiofarmaco PET più impiegato, dalla fine degli anni '80 la ricerca ha sviluppato altri radiofarmaci, tra i quali il più studiato è il ¹⁸F-Fluoro-Dopa, utilizzato nella diagnosi precoce della malattia di Parkinson e dei parkinsonismi. Il suo utilizzo clinico, peraltro, è stato recentemente molto limitato dall'introduzione di un radiofarmaco dopaminergico, ¹²³I-DaTSCAN, per studi SPECT. Negli ultimi anni molti studi hanno utilizzato la PET con traccianti specifici che si legano all'amiloide fibrillare nella valutazione del paziente con demenza.

In campo neurologico, la SPECT si applica soprattutto allo studio del flusso ematico cerebrale regionale. I radiofarmaci utilizzati per gli studi SPECT di flusso cerebrale (^{99m}Tc-HMPAO e ^{99m}Tc-ECD) sono molecole altamente lipofile che, pertanto, passano facilmente la barriera emato-encefalica e si accumulano nel parenchima cerebrale proporzionalmente al flusso ematico regionale. Successivamente, vanno incontro a modificazioni molecolari che consentono la loro permanenza nell'encefalo per un tempo sufficientemente lungo da consentire l'acquisizione tomografica. Lo studio SPECT di perfusione si avvantaggia, rispetto alla PET, di un minor costo della prestazione e di una diffusione estesa a tutti i Centri di Medicina

Nucleare. È inoltre in grado di fornire informazioni diagnostiche simili alla PET, soprattutto nel paziente con demenza. Gli studi SPECT con traccianti recettoriali dopaminergici pre- e post-sinaptici (^{123}I -DaTSCAN e ^{123}I -IBZM, rispettivamente) trovano diffusa applicazione clinica nella valutazione iniziale della malattia di Parkinson ed anche di alcune forme di demenza.

<i>Esame</i>	<i>Patologia</i>	<i>Alterazioni più tipiche</i>
PET con ^{18}F -DG (<i>Metabolismo cerebrale</i>)	Tumori cerebrali	Aumento del metabolismo indice di malignità; diagnosi differenziale radionecrosi-recidiva
	Demenza Alzheimer	Ipometabolismo temporo-parietale; tardivamente anche frontale con risparmio della corteccia sensori-motoria
	Demenza Fronto-temporale	Ipometabolismo frontale e temporale anteriore
	Epilessia focale	Studio intercritico del focus epilettico (ipometabolico)
SPECT con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD (<i>Perfusione cerebrale</i>)	Ictus - TIA	Precoce ipoperfusione dell'area coinvolta; diaschisi crociata
	Demenza Alzheimer	Ipoperfusione temporo-parietale; tardivamente anche frontale con risparmio della corteccia sensori-motoria
	Demenza Fronto-temporale	Ipoperfusione frontale e temporale anteriore
	Epilessia focale	Studio del focus epilettico (aumento del flusso ematico) durante la crisi
SPECT con ^{123}I -DaTSCAN (<i>Trasportatori pre-sinaptici per la dopamina</i>)	M. di Parkinson	Riduzione, nella malattia di Parkinson, dell'attività nel putamen e caudato (D.D. con tremore essenziale e parkinsonismo da neurolettici)
	Demenza con corpi di Lewy diffusi	Riduzione dell'attività nel putamen e caudato, come nella malattia di Parkinson (D.D. con demenza di Alzheimer)
SPECT con ^{123}I -IBZM (<i>Recettori D₂</i>)	Parkinson-plus	Riduzione dei recettori D ₂ striatali nella Atrofia Multisistemica (MSA) e nella Paralisi sopranucleare progressiva (PSP)

Tabella 1 - Principali impieghi clinici degli studi PET e SPECT in patologie del SNC

IMAGING PET/SPECT NELLE DEMENZE

L'impiego della SPECT e della PET nella diagnosi delle demenze degenerative primarie rappresenta una delle principali applicazioni cliniche di queste tecniche di imaging. Nella maggior parte dei Centri di Medicina Nucleare viene utilizzata, per questo scopo, la SPECT con radiofarmaci per lo studio del flusso cerebrale. Meno diffuso è l'impiego della PET con ^{18}F -DG per lo studio del metabolismo cerebrale. Va tuttavia sottolineato che le informazioni fornite dalle due tecniche sono sovrapponibili, in quanto il flusso ematico è strettamente dipendente dal metabolismo cerebrale in condizioni fisiologiche e nella maggior parte delle condizioni patologiche.

I principali impieghi clinici della SPECT/PET sono due: diagnosi iniziale di demenza e diagnosi differenziale tra le diverse forme di demenza degenerativa. Va sottolineato che questi studi sono complementari agli studi con le tecniche morfologiche RM e TC che possono offrire al clinico elementi diagnostici rilevanti in molte forme di demenza degenerativa. Basti solo accennare al rilievo di una precoce e prevalente atrofia della regione ippocampale nella malattia di Alzheimer, ai quadri di prevalente atrofia anteriore (frontale e/o temporale) nelle diverse forme di demenza fronto-temporale, oppure alla indispensabile valenza diagnostica delle alterazioni DWI/ADC in RM nella malattia di Creutzfeldt-Jakob. Inoltre, va anche sottolineato il

ruolo di RM/TC per evidenziare altre possibili cause/concause del deterioramento cognitivo, in primis il contributo delle alterazioni cerebrali dovute a patologia vascolare. In questa breve sintesi, ci limiteremo a ricordare i principali quadri di alterazioni PET/SPECT nelle più comuni forme di demenza degenerativa primaria.

DEMENZA DI ALZHEIMER: STUDIO DEL METABOLISMO E DELLA PERFUSIONE CEREBRALE

La diagnosi di malattia di Alzheimer (AD) risulta spesso molto difficile nelle primissime fasi di malattia quando è problematico distinguerla dai disturbi della memoria tipici del normale invecchiamento cerebrale. Inoltre, mentre la TC e la RM sono indispensabili per la diagnosi di demenza vascolare, il quadro di atrofia cerebrale che si rileva nelle demenze degenerative non dà un contributo specifico alla diagnosi, essendo spesso difficilmente differenziabile rispetto a quello che si osserva nel soggetto anziano cognitivamente indenne. Il quadro PET che si osserva nel 70% dei pazienti con Alzheimer, spesso sin dalle fasi iniziali della malattia, è costituito da un pressoché simmetrico ipometabolismo della corteccia temporo-parietale, del precuneo e della corteccia cingolata posteriore (Fig. 1). Questo quadro

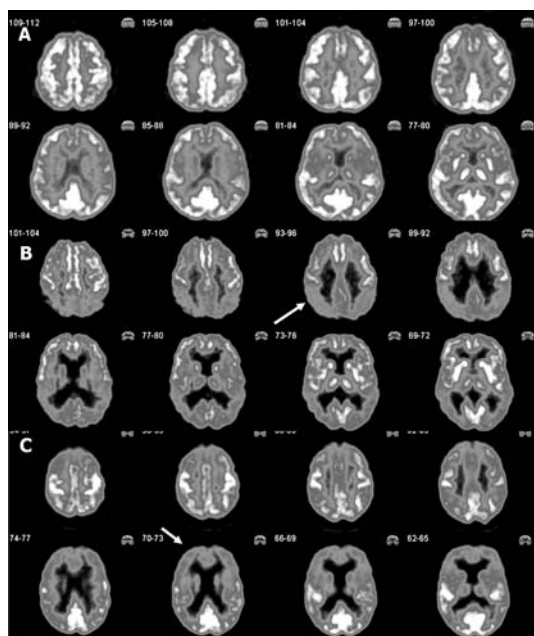


Figura 1

Immagini ^{18}F -DG PET di un soggetto normale (A, sessioni transassiali dal cervelletto al vertice), di un paziente con Demenza di Alzheimer (B, si noti – freccia - l'ipometabolismo bilaterale della corteccia posteriore) e di un paziente con Demenza Fronto-temporale (C, si noti – freccia – l'ipometabolismo della corteccia frontale).

viene considerato da molti Autori come evidenza positiva per la diagnosi di malattia di Alzheimer¹. Nel 20% dei pazienti le alterazioni metaboliche o di flusso interessano prevalentemente un emisfero, più spesso il sinistro, con associati evidenti disturbi afasici. Con il progredire della demenza, i disturbi metabolici si estendono a tutte le aree associative della neocorteccia, risparmiando i gangli della base, talamo, cervelletto e, caratteristicamente, la corteccia sensorimotoria primaria e le aree visive occipitali². Questo pattern riflette la sintomatologia clinica in cui prevalgono disturbi della memoria e di funzioni associative complesse mentre permane a lungo un relativo risparmio delle funzioni sensori-motorie primarie. Inoltre, le alterazioni della corteccia frontale sono spesso associate alla comparsa di disturbi comportamentali o psicotici, frequenti nelle fasi più avanzate della malattia di Alzheimer. È anche interessante ricordare che diversi studi hanno dimostrato un effetto positivo sulle alterazioni di rCMRglc del trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi, come donepezil³, rivastigmina⁴, galantamina⁵, in pazienti con AD lieve-moderata. Lo studio della perfusione cerebrale in pazienti con AD mediante SPECT ha mostrato un pattern di alterazioni del tutto sovrapponibile alle alterazioni metaboliche evidenziate negli studi PET (Fig. 2)⁶.

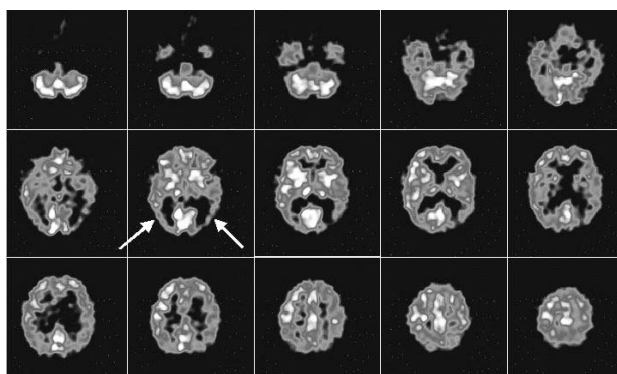


Figura 2

Immagini SPECT in un paziente con AD di grado lieve-moderato. Si noti il quadro di ipoperfusione temporo-parietale bilaterale (freccie).

La possibilità, tuttavia, di eseguire questo tipo di indagine in tutti i Centri di Medicina Nucleare rende lo studio SPECT la principale tecnica di neuroimmagine nella routine clinica per la valutazione del paziente con sospetta AD.

Nel campo dell'Alzheimer, il principale obiettivo oggi è la diagnosi precoce, se possibile pre-clinica, della malattia poiché stanno emergendo nuove possibilità terapeutiche che potrebbero agire sui meccanismi alla base della progressione della patologia. Pertanto, sono in corso molti studi volti ad identificare i soggetti con isolati disturbi della memoria - raggruppati sotto l'etichetta diagnostica di *Mild Cognitive Impairment* (MCI) - che hanno però una concreta probabilità di sviluppare un quadro di demenza in un breve lasso di tempo (vale la pena di ricordare che il 50%

dei soggetti MCI avrà una diagnosi di AD entro 4 anni). Studi PET hanno dimostrato una significativa riduzione della CMRglc nel giro paraippocampale anteriore e nell'ippocampo nei soggetti MCI, rispetto al gruppo di controllo⁷. In un'altro studio in pazienti MCI, si è osservato un ipometabolismo della corteccia cingolata posteriore e temporo-parietale, simile ai deficit osservati nelle forme iniziali dell'AD. Queste alterazioni hanno mostrato una significativa progressione, alle successive valutazioni PET, nei pazienti che giungevano ad una diagnosi clinica di AD, mentre rimanevano inalterate nel tempo nei soggetti MCI stabili dal punto di vista cognitivo⁸. Sembra pertanto di poter concludere che lo studio del metabolismo cerebrale con PET (e lo studio della perfusione regionale cerebrale con SPECT) costituisce una misura sensibile delle modificazioni cognitive sia nell'AD che nel MCI e un valido elemento predittivo del futuro declino cognitivo⁹. Non può non essere anche sottolineato il ruolo degli studi di imaging morfologico (TC/RM) – determinazione del grado di atrofia di specifiche aree cerebrali, quali l'ippocampo - nella valutazione prognostica della progressione dei disturbi cognitivi in soggetti MCI. Inoltre, come vedremo in seguito, molte speranze sono attualmente riposte in studi di imaging molecolare con traccianti in grado di marcare specifici processi patologici - quali la deposizione di amiloide - che sono alla base della progressione dei disturbi cognitivi.

DEMENZA DI ALZHEIMER: STUDI CON TRACCIANTI NEUROTRASMETTITORIALI

Studi PET e SPECT di parametri funzionali dei diversi sistemi della neurotrasmissione sono serviti ad approfondire importanti aspetti fisiopatologici delle demenze. Questo tipo di studio, più recentemente, si è anche dimostrato utile nella diagnostica differenziale delle diverse forme di demenza degenerativa primaria che presentano alterazioni prevalenti di specifici sistemi neurotrasmettitoriali, come ad esempio, le alterazioni dopaminergiche tipiche della Demenza con corpi di Lewy diffusi (DLB).

L'alterazione neurotrasmettitoriale prevalente nell'AD riguarda sicuramente il sistema colinergico corticale. Vi è una significativa alterazione delle proiezioni colinergiche dal basal forebrain, cui consegue una ridotta attività corticale dell'enzima acetilcolinesterasi. Infatti, studi PET con traccianti in grado di misurare l'attività acetilcolinesterasica, quali ¹¹C-PMP o ¹¹C-MP4A, hanno dimostrato una significativa riduzione dell'attività corticale nei pazienti AD¹⁰. Una ridotta attività acetilcolinesterasica corticale è stata riscontrata anche in soggetti MCI, più marcata nei pazienti in cui successivamente si osservava una conversione clinica in AD¹¹. Sono stati anche utilizzati traccianti PET per i recettori nicotinici e muscarinici per l'acetilcolina¹².

Infine, vale la pena di ricordare anche le alterazioni della neurotrasmissione dopaminergica striatale rilevate nell'AD mediante SPECT con un tracciante specifico per i recettori D₂ (¹²³I-IBZM). In soggetti AD con minima o assente sintomatologia di tipo extrapiramidale, si è riscontrata una significativa ipocaptazione striatale di ¹²³I-IBZM, indice di una riduzione dei recettori D₂ nel caudato-putamen¹³. Poiché nel 30-40% dei pazienti AD si osservano disturbi rigido-acinetici di tipo parkinsoniano che, peraltro, non rispondono alla terapia con levodopa, i dati dello studio recettoriale SPECT sembrerebbero suggerire una prevalente eziologia post-sinaptica del disturbo parkinsoniano in questa patologia.

DEMENZA DI ALZHEIMER: STUDI CON TRACCIANTI “PATOLOGICI”

Negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi radiofarmaci che si legano all'amiloide, la molecola chiave nella cascata di processi patologici che conducono alla malattia di Alzheimer. Il più noto è il cosiddetto “Pittsburgh compound-B” (PIB)¹⁴ che viene utilizzato in molti centri di ricerca con la speranza di identificare un marcatore preclinico dell'AD. Numerosi studi hanno dimostrato una elevata ritenzione di ¹¹C-PIB in ampie aree cerebrali in pazienti con AD, molto più estesa dei deficit osservati negli studi PET con ¹⁸F-DG. Studi di conferma autoptica hanno dimostrato una forte correlazione tra l'attività ¹¹C-PIB in vivo e l'analisi quantitativa regionale postmortem della densità di placche amiloidee nelle diverse regioni cerebrali. Questa correlazione supporta l'impiego della ¹¹C-PIB PET come una metodica affidabile per la valutazione in vivo del carico di depositi amiloidei nel paziente Alzheimer¹⁵.

Un altro tracciante impiegato per questo tipo di studi PET è il ¹⁸F-FDDNP. Si è osservato un significativo aumento della captazione di ¹⁸F-FDDNP nelle regioni temporali, parietali, e frontali di pazienti con AD, rispetto a soggetti anziani cognitivamente indenni. Inoltre, si è dimostrato che la captazione di ¹⁸F-FDDNP nel lobo temporale mediale è associata principalmente con l'alterazione patologica tau, mentre il suo accumulo in altre regioni cerebrali correla principalmente con la deposizione di placche amiloidee¹⁶. Inoltre, è stata osservata una correlazione negativa tra attività cerebrale ¹⁸F-FDDNP e livelli liquorali di peptide A β ₄₀₋₄₂ - come già era stato dimostrato per il PIB - mentre vi era una correlazione positiva con i livelli liquorali di proteina tau¹⁷. Sebbene non si possa ancora individuare un tracciante PET specifico per la proteina tau, questi dati suggerirebbero una maggiore specificità di ¹⁸F-FDDNP, rispetto al tracciante ¹¹C-PIB, per l'alterazione patologica chiave dell'AD, la degenerazione neurofibrillare.

Poiché la deposizione di amiloide viene ritenuta il primo evento patologico dell'AD, con un decorso temporale di molto antecedente la comparsa dei sintomi clinici, vi sono molte aspettative sui traccianti in grado di visualizzare le placche amiloidee, nella speranza che una diagnosi pre-clinica consenta l'uso di nuovi trattamenti per arrestare o, almeno, rallentare la progressione della patologia. Tuttavia, si è osservata una aumentata captazione cerebrale di ¹¹C-PIB anche nel 20-30% di soggetti anziani cognitivamente indenni. Queste osservazioni sono in accordo con studi patologici che indicano la presenza di significative alterazioni tipo-AD nel 37% dei soggetti anziani indenni dal punto di vista cognitivo¹⁸. Rimane quindi ancora da chiarire se questi soggetti con significativi depositi cerebrali di amiloide possano rappresentare una fase ancora pre-sintomatica della malattia. Le stesse osservazioni valgono anche per gli studi in cui si è dimostrata una elevata ritenzione cerebrale di ¹¹C-PIB in soggetti con MCI. Infatti, è possibile separare, accanto ad un gruppo con un'elevata captazione cerebrale di ¹¹C-PIB, anche un gruppo di soggetti MCI a non elevata captazione¹⁹. Dati preliminari indicano che potrebbe essere utile, in questi soggetti, combinare alla valutazione PET con ¹¹C-PIB, la valutazione dell'atrofia ippocampale con RM²⁰.

Attualmente non disponiamo di traccianti per l'imaging in vivo della proteina tau, TDP-43, o α -sinucleina, che rappresentano le principali proteine patologiche coinvolte nella neurodegenerazione. La speranza è che traccianti specifici possano essere individuati nel prossimo futuro, in modo da consentire diagnosi più accurate. Per il momento, l'imaging dell'amiloide sembra offrire un'eccellente differenziazione

dell'AD rispetto alla Demenza Fronto-temporale (DFT), la quale non è accompagnata da deposizione di amiloide²¹. Invece, lo studio PET con ¹¹C-PIB non è in grado di differenziare l'AD dalla DLB, in parallelo con studi patologici che hanno dimostrato rilevanti depositi di amiloide fibrillare, oltre che di α -sinucleina, nel cervello di pazienti DLB²². Poiché la breve emivita del ¹¹C richiede un ciclotrone in sede, l'impiego clinico del PIB risulta difficile. Per questo, sono allo studio tre traccianti marcati con ¹⁸F che hanno mostrato un legame altamente specifico, simile al PIB, con l'amiloide fibrillare (flutemetamol (GE-067), florbetaben (BAY-94-9172, AV-1), florbetapir (AV-45)).

La PET è stata utilizzata anche per visualizzare in vivo nell'uomo la risposta gliale associata al processo di neurodegenerazione. In questo caso, è stato utilizzando un ligando specifico per i recettori periferici delle benzodiazepine - ¹¹C-(R)-PK11195 - che sono espressi a livello cerebrale dalla microglia attivata, la principale cellula effettrice dell'intrinseco processo immunitario cerebrale. È stata dimostrata una significativa attivazione della microglia nel cervello di pazienti con diverse patologie neurodegenerative, incluse diverse forme di demenza. Cagnin et al.²³ hanno dimostrato un aumento della captazione cerebrale di ¹¹C-(R)-PK11195 nella corteccia temporo-parietale, entorinale e cingolata di pazienti con demenza di Alzheimer anche di grado lieve. Lo stesso gruppo ha però dimostrato anche una risposta gliale attiva nel cervello di pazienti con FTD. Questi dati suggerirebbero pertanto che l'attivazione della microglia sia indipendente dalla deposizione di amiloide, ma rappresenti piuttosto una risposta generica al processo neurodegenerativo tipico dei diversi tipi di demenza.

DEMENZA FRONTO-TEMPORALE

La DFT, assieme alla DLB, rappresenta una forma frequente di demenza degenerativa (ciascuna comprende circa il 10-15% dei casi di demenza). Tuttavia, sebbene siano stati definiti precisi criteri clinico-diagnostici, ambedue queste demenze sono sottodiagnosticate nella pratica clinica perché spesso è difficile distinguerle dalla demenza di Alzheimer. Per esempio, i disturbi del comportamento sono caratteristici della DFT, ma possono ritrovarsi anche in soggetti con AD. Oppure, nella malattia di Alzheimer si osservano frequentemente sintomi parkinsoniani, che rappresentano uno dei fondamentali requisiti diagnostici per la DLB.

La variante comportamentale (BvFTD) rappresenta la forma più frequente di DFT, assieme ad altre due forme caratterizzate da prevalenti disturbi del linguaggio: l'Afasia Non-fluente Progressiva (PNFA) e la Demenza Semantica (SD). Nella Demenza fronto-temporale SPECT e PET mostrano una riduzione della perfusione o del metabolismo nella corteccia frontale e nelle regioni temporali anteriori (Fig. 1), per cui questo tipo di demenza può essere differenziato dall'AD con livelli di specificità e sensibilità superiori all'85%²⁴. La corteccia cingolata anteriore è più coinvolta nei pazienti con alterazioni del comportamento caratterizzate da marcata apatia, inerzia e riduzione dell'iniziativa, mentre la corteccia frontale dorso-laterale è alterata in pazienti con deficit delle funzioni esecutive o nelle forme con prevalenti disturbi del linguaggio. Analoghe alterazioni di perfusione cerebrale regionale sono state descritte con metodica SPECT. Nella PNFA i deficit metabolici prevalenti

comprendono il giro frontale medio, il giro temporale inferiore e il giro angolare dell'emisfero sinistro. Nella SD sono state descritte alterazioni bilaterali dei lobi temporali anteriori, con prevalenza per le regioni di sinistra. In sintesi, si può concludere che lo studio del consumo cerebrale di glucosio con PET e della perfusione cerebrale con SPECT rappresenta un utile strumento nella diagnostica differenziale tra AD e DFT con un pattern prevalente di alterazioni posteriori nel primo caso, anteriori - fronto-temporali - nel secondo caso.

Più recentemente è stata anche valutata la capacità dell'esame PET con il tracciante per l'amiloide ^{11}C -PIB nel differenziare i pazienti con AD dai soggetti DFT. Rabinovici et al.²¹ in uno studio di confronto tra le due patologie hanno però rilevato una positività dell'esame ^{11}C -PIB anche in 4/12 pazienti con diagnosi di DFT, sebbene la deposizione di A β amiloide non faccia parte dello spettro patologico della malattia. Una delle ipotesi per quest'apparente incongruenza potrebbe essere che una sottostante patologia di tipo AD sia alla base di un fenotipo clinico che potrebbe mimare la DFT. Infatti, due pazienti avevano un quadro ^{18}F -FGD-PET suggestivo per AD.

DEMENTIA CON CORPI DI LEWY DIFFUSI

L'esame più utile nella diagnosi di DLB è la SPECT con un tracciante dopaminergico presinaptico (^{123}I -DaTSCAN) che si lega ai siti di reuptake della dopamina. Nella DLB si osserva, infatti, un'alterazione della captazione nei gangli della base (putamen e nucleo caudato) molto simile a quella tipica della malattia di Parkinson (Fig. 3), mentre nell'AD il quadro SPECT con ^{123}I -DaTSCAN è normale^{25,26}. Naturalmente, lo stesso quadro di ridotta captazione striatale può essere evidenziato con PET e il tracciante ^{18}F -FluoroDopa.

Per quanto riguarda i classici studi metabolici PET e di perfusione SPECT, non emergono evidenze che siano di grande utilità nel differenziare la DLB dall'AD. Solo il quadro di una significativa riduzione del metabolismo/perfusione nella corteccia primaria visiva sembra specifico nella DLB²⁷. Ricordiamo, infatti, che il metabolismo delle aree sensori-motorie e visive primarie è preservato nell'AD fino alle fasi avanzate della malattia. Inoltre, è opportuno anche ricordare che le allucinazioni visive rappresentano un sintomo cardine della DLB e potrebbero rappresentare il correlato sintomatologico delle alterazioni metaboliche della corteccia visiva.

Recentemente è stato anche valutato il carico amiloideo corticale nella DLB con PET e ^{11}C -PIB. I diversi studi sono concordi nel rilevare anche in questa forma di demenza un elevato livello di captazione corticale del tracciante, del tutto simile a quello che si osserva nell'AD²⁸. Questo dato è interessante e si correla con l'osservazione di studi neuropatologici nei quali si è dimostrata una significativa presenza di placche amiloidee e degenerazione neurofibrillare nel cervello di soggetti con DLB²⁹. Si potrebbe pertanto ritenere che la presenza di alterazioni tipo-AD contribuisca a determinare il grado di deterioramento cognitivo in pazienti DLB, in aggiunta alle specifiche alterazioni sinucleinopatiche. In ogni caso, sembra di poter concludere che lo studio PET della deposizione cerebrale di amiloide non potrà fornire elementi di rilievo nel differenziare la DLB dall'AD.

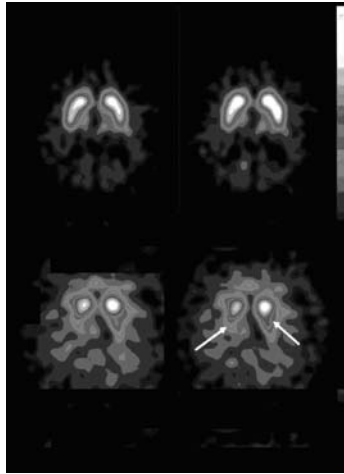


Figura 3

Immagini SPECT con il tracciante dopaminergico presinaptico ^{123}I -DaTSCAN in un soggetto normale (sopra) e in un paziente con DLB (sotto). Si noti la riduzione dell'attività del tracciante nei gangli della base del soggetto DLB (frecce).

BIBLIOGRAFIA

1. Devous MD, Sr. Functional brain imaging in the dementias: role in early detection, differential diagnosis, and longitudinal studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1685–1696.
2. Silverman DH, Small GW, Phelps ME. Clinical value of neuroimaging in the diagnosis of dementia: sensitivity and specificity of regional cerebral metabolic and other parameters for early identification of Alzheimer's disease. *Clin Positron Imaging*. 1999;2:119–130.
3. Tune L, Tiseo PJ, Ieni J, et al. Donepezil HCl (E2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer disease: results of a 24-week, doubleblind, placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:169–177.
4. Stefanova E, Wall A, Almkvist O, et al. Longitudinal PET evaluation of cerebral glucose metabolism in rivastigmine treated patients with mild Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2006;113:205–218.
5. Mega MS, Dinov ID, Porter V, et al. Metabolic patterns associated with the clinical response to galantamine therapy: a fludeoxyglucose F 18 positron emission tomographic study. *Arch Neurol*. 2005;62:721–728.
6. Battistin L, Pizzolato G, Dam M, et al. Regional cerebral blood flow study with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Hexamethylpropyleneamine Oxime Single Photon Emission Computed Tomography in Alzheimer's and multi-infarct dementia. *Eur. Neurol*. 1990; 30: 296-301.
7. De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging*. 2001;22: 529–539.
8. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30: 1104–1113.
9. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, Weiner MW, Jagust WJ; the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging*. 2011;32:1207-1218.
10. Eggers C, Herholz K, Kalbe E, Heiss WD. Cortical acetylcholine esterase activity and ApoE4-genotype in Alzheimer disease. *Neurosci Lett*. 2006;408: 46–50.
11. Herholz K, Weisenbach S, Kalbe E, Diederich NJ, Heiss WD. Cerebral acetylcholine esterase activity in mild cognitive impairment. *Neuroreport*. 2005;16:1431–1434.

12. Kadir A, Almkvist O, Wall A, Langstrom B, Nordberg A. PET imaging of cortical ¹¹C-nicotine binding correlates with the cognitive function of attention in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;188:509–520.
13. Reduced striatal dopamine receptors in Alzheimer's disease: single photon emission tomography study with the D2 tracer [¹²³I]-IBZM. G. Pizzolato, F. Chierichetti, M. Fabbri, A. Cagnin, M. Dam, G. Ferlin, L. Battistin. *Neurology* 1996; 47:1065-1068.
14. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55:306–319.
15. Nordberg A. Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2008;46:1636–1641.
16. Small GW, Kepe V, Ercoli LM, et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2006;355:2652–2663.
17. Tolboom N, van der Flier WM, Yaqub M, et al. Relationship of cerebrospinal fluid markers to ¹¹C-PIB and ¹⁸F-FDDNP binding. *J Nucl Med*. 2009;50:1464–1470.
18. Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 1275–83.
19. Okello A, Koivunen J, Edison P, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an ¹¹C-PIB PET study. *Neurology* 2009; 73: 754–60.
20. Jack CR Jr, Wiste HJ, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010; 133: 3336–48.
21. Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al. ¹¹C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2007; 68: 1205–12.
22. Edison P, Rowe CC, Rinne JO, et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [¹¹C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1331–38.
23. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet*. 2001;358:461–467.
24. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:2616–2635.
25. Walker Z, Costa DC, Walker RW, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:134–140.
26. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ¹²³I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2007;6:305–313.
27. Gilman S, Koeppe RA, Little R, et al. Differentiation of Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies utilizing positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose and neuropsychological testing. *Exp Neurol*. 2005;191(suppl 1):S95–S103.
28. Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, et al. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology*. 2008;71:903–910.
29. Burack MA, Hartlein J, Flores HP, Taylor-Reinwald L, Perlmutter JS, Cairns NJ. In vivo amyloid imaging in autopsy-confirmed Parkinson disease with dementia. *Neurology*. 2010;74:77–84.

VALUTAZIONE DELL'ATROFIA CEREBRALE CON RISONANZA MAGNETICA

Roberta Biundo

IRCCS San Camillo, Venezia Lido

Le bioimmagini costituiscono una rappresentazione, a scopo diagnostico e sotto forma di immagine, delle informazioni derivanti dall'interazione fra varie forme di energia e strutture di un organismo vivente il cui contributo nella medicina moderna è ormai indispensabile per effettuare una diagnosi, una prognosi e anche per guidare in alcuni casi una terapia. Dalla definizione di bioimmagine sopra riportata si evince che è indispensabile la presenza di una certa forma di energia che interagisce con la struttura che si vuole studiare affinché una grandezza fisica legata a tale struttura fornisca la propria distribuzione spazio-temporale all'interno del corpo umano e da questa si possa risalire alla distribuzione spazio-temporale di altre grandezze di interesse medico.

Tra le metodiche più comuni figurano la risonanza magnetica nucleare (RMN), la tomografia computerizzata a emissione di fotone (CT), l'ecografia e la scintigrafia ad emissione di positroni e fotoni. Ogni immagine fornisce una visione parziale della realtà e l'utilizzo complementare di varie tecniche fornisce informazioni più adeguate del tessuto in esame (TC-SPECT nell'indagine di residui di cellule neoplastiche dopo la radioterapia, o la VBM-fMRI-PET per avere informazioni spaziali e temporali integrate). Tra i vari criteri utilizzati per classificare le metodologie di imaging biomedico rientrano il grado di invasività/innocuità, la risoluzione (spaziale-temporale o in ampiezza), il significato morfologico o funzionale delle immagini fornite, la tecnica che esse utilizzano e il tipo di organo interessato.

In questa revisione ci focalizzeremo sulle neuroimmagini in quanto l'encefalo sarà oggetto esclusivo di applicazione di tali tecniche. Molte delle domande che ci chiediamo sulla struttura e le funzioni dell'encefalo indirizzano la scelta della tecnica di neuroimmagini. Lo scopo fondamentale è quello di fornire uno strumento essenziale nella caratterizzazione spaziale (dai neuroni al sistema) e temporale (dai millisecondi alle decadi) dell'encefalo. In molti casi si è potuto ipotizzare o evidenziare i correlati anatomico-funzionali dell'attività mentale con questi metodi di visualizzazione cerebrale, dando così basi scientificamente fondate alle teorie cognitive e comportamentali. La neuroimmagine è ormai strumento nella valutazione di routine nelle demenze e l'American Academy of Neurology Practise raccomanda l'uso delle immagini strutturali come la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica nucleare specificatamente per escludere cause secondarie e trattabili (Knopman DS, et al., 2011). Il crescente interesse nell'uso delle neuroimmagini nelle demenze è in parte spiegabile dall'investimento economico nella diagnosi precoce di AD. In America si calcolano circa 60 milioni di dollari investiti per monitorare i cambiamenti strutturali e funzionali (RMN, PET) che si riscontrano longitudinalmente in pazienti con AD. Il primus movens è sicuramente di avere una diagnosi con un elevato grado di probabilità anche quando i deficit cognitivi sono molto lievi. Nonostante, la diagnosi delle demenze sia largamente clinica, basata sulla storia, il decorso, sull'individuazione di altre cause di declino

cognitivo (squilibri elettroliti, infezioni, disfunzioni alla tiroide o deficit vitaminici, la reversibilità dei sintomi), lo sviluppo di trattamenti mirati all'individuazione di specifiche molecole patologiche come la β -amiloide nell'AD, tau in molte tautopatie come la sindrome corticobasale e la paralisi sopranucleare progressiva o le proteinopatie TDP-43 come la variante semantica della demenza fronto-temporale (FTD), suggerisce l'uso delle neuroimmagini per ottenere una diagnosi eziologica più accurata. Ciò ha portato anche ad un approccio integrato alla malattia neuropsichiatrica, con valutazione, se possibile, degli aspetti psicobiologici nell'eziopatogenesi e nel trattamento. In particolare, la RMN ha contribuito a migliorare l'accuratezza della diagnosi, anche in fase preclinica, e nell'apportare un valido strumento di diagnosi discriminativa per le patologie come la demenza i cui sintomi, anche quello più rilevante di compromissione mnesica, pur essendo sensibili alla sindrome non sono specifici e quindi riscontrabili in altri tipi di patologie o in soggetti che non svilupperanno mai demenza. Le immagini strutturali della RMN sono molto utili nell'identificare cambiamenti volumetrici che si manifestano in malattie neurodegenerative caratterizzate da un visibile decremento di sostanza grigia nei solchi e concomitante aumento nell'ampiezza degli stessi probabilmente secondario ad un decremento di densità sinaptica, riduzione e perdita neuronale. Rilevante è che ogni malattia neurodegenerativa predilige uno specifico network cerebrale che a sua volta si associa ad una specifica perdita di tessuto in particolari regioni cerebrali. Sebbene la TC è comunemente usata in setting acuti o clinici dove l'immagine di RMN non è disponibile, la RMN è al momento la modalità di scelta per valutare molti tipi di anomalie visti nelle sindromi neurodegenerative. Differenziare le diverse cause di demenza può essere determinante. L'immagine strutturale può essere molto utile in casi avanzati specialmente in patologie con degenerazione focale come la FTD, il cui target strutturale è nella corteccia frontale anteriore (corteccia prefrontale ventrale, orbitofrontale) e nel cingolato anteriore e differenzia questa patologia dall'Alzheimer in cui queste aree sono relativamente risparmiate e la cui atrofia frontale è più laterale (Rosen et al., 2002). Pazienti con la versione semantica di FTD, per esempio, hanno le aree frontali preservate ed una marcata perdita di volume nel polo temporale e amigdala (Rosen et al., 2005; Rosen et al., 2006). L'utilità clinica di questi pattern di atrofia cerebrale è stata dimostrata in uno studio che classificava il 93% di FTD sulla base del volume frontale rispetto ai controlli (Fukui T. et al., 2000). Il lobo temporale mediale, in particolare l'ippocampo e la corteccia entorinale sono tra i primi siti di coinvolgimento patologico nell'AD, e vari studi hanno ripetutamente dimostrato un decremento di volume in queste aree in questi pazienti quando confrontati con soggetti sani (Appel J. et al., 2009). Altre aree comunque sono severamente compromesse (parietale laterale, temporale superiore, la parte mediale posteriore del cingolato) (Jones BF. et al., 2006) sottolineando la natura altamente diffusa della patologia. Studi volumetrici hanno inoltre esplorato la relazione cervello-comportamento, dimostrando un'associazione tra atrofie focali nella demenza e cambiamenti cognitivi e/o comportamentali. Per esempio correlazioni tra volume ippocampale e performance di memoria episodica in AD che rimarcano il ruolo di queste strutture nel consolidamento della memoria (Cahn DA. et al., 1998; Petersen et al., 2006). Studi su FTD, inoltre, hanno consentito di identificare le basi anatomiche del linguaggio e dell'accesso sintattico (Brambati

SM. et al., 2006) e migliorato la comprensione delle espressioni della mimica facciale (Rosen et al., 2006) e dell'empatia (Rankin et al., 2006). RMN è stata utilizzata anche per studiare pazienti con deterioramento cognitivo lieve (MCI) che sono ad alto rischio di sviluppare AD, (12-15% per anno). Studi di RMN in MCI hanno dimostrato un overlap di alterazioni volumetriche in aree sensibili al deterioramento noto negli AD soprattutto a carico della corteccia entorinale, ippocampo e lobo temporale in MCI rispetto ai controlli (Schott JM., et al., 2003; Du AT., 2003). Sfortunatamente solo una piccola percentuale di MCI considerati ad alto rischio con l'ausilio delle immagini convertono in AD (Mistra et al., 2009). La demenza da parkinsonismo condivide network differenti anche associati a specifici patterns regionali di perdita volumetrica. Per esempio caratteristico della paralisi sopranucleare progressiva (PSP) è la dilatazione del terzo ventricolo e modifica del profilo superiore del mesencefalo (Righini et al., 2004) mentre la sindrome corticobasale si distingue da questo gruppo per una più marcata atrofia a livello frontale (Boxer AL., 2006). La demenza da corpi di Lewy è associata ad un'atrofia diffusa con iniziale coinvolgimento della corteccia occipitale e concomitanti correlati comportamentali tra cui allucinazioni visive. Alcune forme di atrofia spino cerebellare sono associati a danno cognitivo e mostrano sia un atrofia cerebellare che cerebrale insieme al caudato e putamen in alcune varianti (Seppi et al., 2005). La complessità e non specificità di pattern strutturali all'interno di uno stesso quadro dementigeno dimostra da un lato, alcuni limiti di tale tecnica, quando cioè utilizzata come unico supporto diagnostico soprattutto nella diagnosi precoce, ed incentiva, dall'altro, tecniche di analisi sempre più sofisticate nell'indagine di atrofia cerebrale nelle varie patologie. Ad oggi la tecnica maggiormente utilizzata di RMN è la Voxel Based Morphometry (VBM). VBM è una tecnica basata sul confronto di densità di sostanza grigia in diversi gruppi di soggetti. Tipicamente immagini di RMN ad alta risoluzione vengono confrontate dopo essere pre-processate (normalizzate, smussate e segmentate). Questa tecnica inizia ad essere utilizzata negli anni 1990 (Wright et al., 1995) e da quel momento cresce in popolarità duplicando il numero di pubblicazioni ogni due anni. Nonostante alcuni problemi riconducibili alla metodologia (relazione tra concentrazione di sostanza grigia e intensità di segnale RMN, o presenza di variabili che potrebbero causare distorsioni nelle immagini rendendole difficili da registrare) tale tecnica ha avuto notorietà grazie al lavoro sulla metodologia sulla VBM di Ashburner & Friston (2000). Ad oggi i campi di applicazioni sono innumerevoli: schizofrenia (Wright et al., 1995), invecchiamento (Good et al., 2001), demenza (Rosen et al., 2002) mal di testa (Macey et al., 2002), abusi di cocaina (Franklin et al., 2002), MCI (Chetekat et al., 2002), Huntington disease (Thieben et al., 2002), Parkinson's disease (Cilia et al., 2010), disturbo bipolare (Lyo et al., 2004), abuso di marijuana (Matochik et al., 2005), afasia e aprassia (Josephs et al., 2006), abuso di estasi (MDMA) (Cowan et al., 2003) etc.

In conclusione il bisogno di una diagnosi più accurata rispetto alle malattie neurodegenerative ed ai possibili trattamenti ad esse associati sta guidando le neuroimmagini verso tecnologie sempre più sofisticate così che anomalie proteiche e cambiamenti funzionali possono essere identificati anche ad uno stadio preclinico. Ci sono numerose tecniche correntemente disponibili per studiare i cambiamenti associati a tali patologie tra cui l'integrità del tratto di sostanza bianca, le funzioni

neurotrasmettitoriali, l'attività sinaptica relata a determinati compiti e studi chimico-genetici, in realtà la maggior parte delle ricerche di neuroimaging sulla demenza si focalizzano su specifiche aree regionali registrando anomalie metaboliche, di perfusione e o tissutale. Valutazioni multi-modali per la diagnosi e studi di follow up sono i fattori più critici per la cura del paziente. In futuro le neuroimmagini probabilmente ingloberanno una combinazione di tecniche mirate ad identificare la presenza di molecole anormali, di giudicare il loro impatto nella struttura e funzione dell'encefalo e di predire e seguire gli effetti del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- Appel J, Potter E, Shen Q, Pantol G, Greig MT, Loewenstein D, Duara R. A comparative analysis of structural brain MRI in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Behav Neurol.* 2009; 21(1):13-9.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage.* 2000 Jun; 11(6 Pt 1):805-21.
- Boxer AL, Geschwind MD, Belfor Net al., Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol.* 2006 Jan; 63(1):81-6.
- Brambati SM, Myers D, Wilson A, et al., The anatomy of category-specific object naming in neurodegenerative diseases. *J Cogn Neurosci.* 2006 Oct; 18(10):1644-53.
- Cahn DA, Sullivan EV, Shear PK, et al., Structural MRI correlates of recognition memory in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 1998 Mar; 4(2):106-14.
- Chételat G, Desgranges B, De La Sayette V, et al., Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport.* 2002 Oct 28;13(15):1939-43.
- Cilia R, Cho SS, van Eimeren T, et al., Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: a path modeling analysis. *Mov Disord.* 2011 Feb 1; 26(2):225-33. doi: 10.1002/mds.
- Cowan RL, Lyoo IK, Sung SM, et al., Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. *Drug Alcohol Depend.* 2003 Dec 11; 72(3):225-35.
- Du AT, Schuff N, Zhu XP, et al., Atrophy rates of entorhinal cortex in AD and normal aging. *Neurology.* 2003 Feb 11; 60(3):481-6.
- Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, et al., Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry.* 2002 Jan 15; 51(2):134-42.
- Fukui T, Kertesz A. Volumetric study of lobar atrophy in Pick complex and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2000 Mar 15; 174(2):111-21.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 2001 Jul; 14(1 Pt 1):21-36.
- Jones BF, Barnes J, Uylings HB, Fox NC, Frost C, Witter MP, Scheltens P. Differential regional atrophy of the cingulate gyrus in Alzheimer disease: a volumetric MRI study. *Cereb Cortex.* 2006 Dec; 16(12):1701-8. Epub 2006 Jan 4.
- Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, et al., Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain.* 2006 Jun; 129(Pt 6):1385-98. Epub 2006 Apr 13.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al., Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001 May 8; 56(9):1143-53.
- Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, et al., Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry.* 2004 Mar 15; 55(6):648-51.
- Macey PM, Henderson LA, Macey KE, et al., Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Nov 15; 166(10):1382-7.
- Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend.* 2005 Jan 7; 77(1):23-30
- Misra C, Fan Y, Davatzikos C. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI. *Neuroimage.* 2009 Feb 15;44(4):1415-22.
- Petersen RC, Jack CR Jr, Xu YC, et al., Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology.* 2000 Feb 8; 54(3):581-7.



- Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Allison SC, et al., Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain*. 2006 Nov; 129(Pt 11):2945-56.
- Righini A, Antonini A, De Notaris R, et al., MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Jun-Jul;25(6):927-32.
- Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. 2005 Nov; 128(Pt 11):2612-25. Epub 2005 Sep 29.
- Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, et al., Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*. 2002 Jan 22; 58(2):198-208
- Rosen HJ, Wilson MR, Schauer GF, et al., Neuroanatomical correlates of impaired recognition of emotion in dementia. *Neuropsychologia*. 2006; 44(3):365-73. Epub 2005 Sep 9.
- Schott JM, Fox NC, Frost C, et al., Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2003 Feb; 53(2):181-8.
- Seppi K, Schocke MF. An update on conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques in the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism. *Curr Opin Neurol*. 2005 Aug; 18(4):370-5.
- Thieben MJ, Duggins AJ, Good CD, et al., The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain*. 2002 Aug; 125 (Pt 8):1815-28.
- Wright IC, McGuire PK, Poline JB, et al., A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage*. 1995 Dec;2(4):244-52.

NEUROIMAGING NEI DISTURBI COGNITIVI E NELLE DEMENZE

Giacomo Rolma, Annachiara Cagnin

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova

INTRODUZIONE

Nella pratica clinica le metodiche di imaging cerebrale, tanto quelle morfologiche (TC e RMN), quanto quelle funzionali (SPECT con ^{99m}Tc -HMPAO e PET con FDG), sono utilizzate per aumentare l'accuratezza diagnostica.

TC e RMN cerebrale possono facilmente identificare possibili cause secondarie (e quindi trattabili) di demenza, come l'idrocefalo normoteso, oppure lesioni occupanti spazio, come ad esempio l'ematoma sottodurale cronico. Esse consentono, inoltre, di individuare agevolmente il grado e la localizzazione spaziale dell'atrofia cerebrale e l'eventuale presenza di danni strutturali quali ischemie recenti o pregresse.

L'imaging funzionale, invece, fornisce un dettaglio morfologico a bassa risoluzione. Tuttavia, è estremamente sensibile ai parametri funzionali, evidenziandone i deficit ancor prima che si manifestino in termini di alterazioni strutturali. Questa prerogativa lo rende molto utile sia nella diagnosi precoce che nella diagnosi differenziale delle demenze neurodegenerative: i pazienti affetti da demenza di Alzheimer (AD), ad esempio, hanno deficit di perfusione e metabolismo glucidico prevalentemente localizzati nel lobo parietale, temporale e nella corteccia cingolata posteriore. Nella demenza frontotemporale, invece, le alterazioni di flusso o metabolismo sono in sede frontale e temporale, mentre la demenza a corpi di Lewy diffusi presenta un pattern simile all'AD, ma con un coinvolgimento anche delle regioni occipitali.

Altre metodiche di imaging funzionale, alcune ancora in corso di sviluppo, possono studiare sistemi neuronali che utilizzano specifici neurotrasmettitori (SPECT-DaTSCAN per mappare la funzione del sistema dopaminergico nigro-striatale), valutare la densità delle placche di β amiloide e degli aggregati di proteina Tau (PET con tracciante Pittsburgh compound B), verificare l'integrità delle connessioni neuronali.

Le tecnologie attuali e quelle in corso di perfezionamento potrebbero avere un impatto enorme nella diagnosi precoce della neurodegenerazione e, di conseguenza, nella gestione clinica del declino cognitivo nelle fasi iniziali ed eventualmente anche precliniche di malattia.

NEUROIMAGING MORFOLOGICO

La *tomografia computerizzata* (TC) sfrutta raggi X estremamente collimati, consentendo di ottenere scansioni dello spessore nell'ordine del millimetro. Con un'indagine di pochi secondi si possono ottenere indicazioni morfologiche importanti quali, ad esempio, l'ampiezza delle cavità ventricolari e degli spazi subaracnoidei e la densità del parenchima cerebrale. La TAC cerebrale è particolarmente sensibile nella diagnosi di spandimenti ematici in acuto.

L'iniezione di mezzo di contrasto permette inoltre di identificare sedi in cui si è

interrotta la barriera emanto-encefalica, rivelando anomale impregnazioni come ad esempio nelle neoplasie. Sempre mediante l'iniezione di mezzo di contrasto si possono ottenere mappe di perfusione, le quali indicano, in genere facendo corrispondere colori diversi a determinati valori numerici, il grado di irradiazione sanguigna di un determinato volume cerebrale.

La *risonanza magnetica nucleare* (RMN) cerebrale sfrutta la possibilità di orientare i nuclei di idrogeno del corpo umano sottoponendoli ad un campo magnetico elevato (in genere 1-1.5 Tesla, cioè 10.000-15.000 volte l'intensità del campo magnetico terrestre); sommandosi tra loro questi piccoli vettori ne generano uno sufficientemente elevato da poter essere sfruttato per ottenere immagini diagnostiche. Ne deriva che la risonanza magnetica fornisce informazioni sulle modalità con cui i protoni scambiano energia con le molecole di cui fanno parte (proteine, emoglobina, grassi ecc.) e su come i protoni più mobili, ad esempio quelli dell'acqua, scambiano l'energia tra loro. Si ottengono quindi immagini che esaltano questi fenomeni e si definiscono diversamente pesate. Le sequenze T2 pesate, ad esempio, esaltano il segnale dell'acqua che appare bianca (iperintensa). Le sequenze T1 pesate esaltano il segnale di protoni che cedono velocemente energia, come quelli dei grassi; sono ottime per i rilievi morfologici, differenziando in modo estremamente dettagliato la sostanza grigia dalla bianca (quest'ultima caratterizzata dall'elevato contenuto lipidico della mielina). La risonanza magnetica permette inoltre una rappresentazione tomografica multiplanare (sagittale, coronale, assiale). Questo consente di esplorare più dettagliatamente una struttura morfologicamente complessa come l'encefalo e regioni particolari come l'ippocampo e le strutture temporo-mesiali, per distinguere pazienti con AD da controlli sani.

Il grado di atrofia ippocampale, ma soprattutto la velocità di atrofia entorinale in un dato periodo di tempo, possono predire la progressione del decadimento cognitivo. Con un'analisi post-processing delle acquisizioni morfologiche di RM si ottengono misure di volume per quantificare l'atrofia di specifiche aree, come la corteccia entorinale nell'AD, consentendo correlati con il rischio di sviluppare malattia o progredire da uno stadio di Mild Cognitive Impairment (MCI) a demenza conclamata.

La *RMN funzionale* è basata sulle diverse proprietà magnetiche dell'emoglobina ossigenata e non ossigenata. Durante la somministrazione di specifici compiti (cognitivi o motori), volti ad attivare circuiti neuronali e regioni cerebrali task-correlate, è possibile rilevare una diminuita attività delle aree sede di patologia neurodegenerativa, a fronte di una relativa iperfunzione di quelle risparmiate. Tale metodica permette, inoltre, di valutare il grado di connettività fra le varie aree cerebrali coinvolte in un processo cognitivo: i pazienti con AD presentano una minore connettività fra le varie aree rispetto ai soggetti sani, e tale ridotta connettività funzionale renderebbe ragione, in parte, del ridotto metabolismo rilevato alla PET nelle stesse aree. Gli studi di RMN funzionale nel paziente affetto da demenza possono essere difficoltosi, data la scarsa capacità di eseguire correttamente i compiti del task. Tuttavia, studi funzionali a riposo (*resting state*), più semplici e meglio tollerati dal paziente affetto da demenza, mostrano significative correlazioni fra i pattern di attivazione cerebrale regionale e i profili cognitivi. L'utilizzo di queste tecniche sembra in grado di differenziare i pazienti con MCI rispetto ai controlli sani, rappresentando una potenzialità per una diagnosi precoce. In studi di

attivazione con RMN funzionale durante tasks cognitivi, pazienti senza deficit cognitivi, ma a rischio di sviluppare AD in quanto portatori dell'allele $\epsilon 4$ del gene APOE, hanno mostrato un'attivazione cerebrale maggiore rispetto ai non portatori dell'allele $\epsilon 4$. Il grado di attivazione era predittivo del successivo decadimento cognitivo. Recenti studi dimostrano la potenzialità di queste tecniche nel follow up del trattamento sintomatico dei pazienti affetti da AD con inibitori dell'acetilcolinesterasi: i pazienti responders mostrerebbero un miglioramento della connettività dell'attività neuronale rispetto ai non responders e ai controlli non trattati. La RM in Diffusione ha due distinte modalità di applicazione. La prima, *Diffusion Weighted Imaging* (DWI), riproduce l'entità di diffusione delle molecole d'acqua in un ambiente isotropico. Un'applicazione particolarmente diffusa è la possibilità di rilevare la ridotta diffusività dell'acqua nelle fasi precoci di una lesione ischemica (l'acqua non diffonde e si accumula nelle cellule ischemiche in cui cessa di funzionare la pompa sodio-potassio). La seconda, *Diffusion Tensor Imaging* (DTI), è un fenomeno che si verifica in tessuti altamente strutturati, come l'encefalo, in cui la presenza di numerosissime fibre nervose fa sì che l'ambiente divenga anisotropo, permetta cioè alle molecole d'acqua di diffondere sostanzialmente in direzioni preferenziali, in accordo con l'orientamento delle fibre nervose stesse. Il calcolo del tensore di diffusione permette quindi di ottenere il segnale lungo il verso preferenziale di diffusione delle molecole d'acqua (trattografia). L'esame RMN-DTI fornisce immagini di connettività neuronale strutturale, evidenziando l'integrità dei fasci di sostanza bianca, e può essere utile, integrato con misure volumetriche delle strutture analizzate, per la differenziazione tra MCI, AD e controlli sani. Ha inoltre dimostrato potenzialità nel differenziare pazienti con AD da pazienti con demenza a corpi di Lewy, e nel dimostrare alterazioni dell'anisotropia in pazienti presintomatici portatori dell'allele $\epsilon 4$ dell'APOE.

NEUROIMAGING FUNZIONALE

La Tomografia Computerizzata ad Emissione di Fotone Singolo (SPECT) è una tecnica di imaging tomografica basata sul rilievo, tramite una gamma camera analoga a quelle utilizzate in scintigrafia, dell'emissione di radiazione ionizzante da parte di un radionuclide iniettato nel circolo sanguigno del paziente. Le acquisizioni SPECT sono immagini assiali bidimensionali, tuttavia è facilmente possibile ottenere, tramite programmi di elaborazione computerizzata, scansioni coronali e sagittali nonché ricostruzioni tridimensionali delle strutture esaminate. Fornisce informazioni sul flusso ematico cerebrale con una risoluzione spaziale di 10 mm e una esposizione a radiazioni ionizzanti di circa 9 mSv. Può essere utilizzata in clinica per riscontro diagnostico di demenza: con i programmi di elaborazione statistica volumetrica "voxel based", la SPECT ha acquisito significativa accuratezza per rilevare deficit delle strutture temporo-mesiali compatibili con l'AD precoce. Inoltre, questa metodica può essere di utilità al clinico per la diagnosi differenziale fra AD e demenza fronto-temporale, soprattutto in quei casi in cui non vi è una atrofia fronto-temporale rilevabile con RMN cerebrale. Il suo uso è tuttora giustificato per il vantaggio di essere una apparecchiatura disponibile su vasta scala, per la sua versatilità e i costi

relativamente più bassi rispetto alla PET. Tuttavia, studi comparativi dimostrano che la PET ha un'accuratezza diagnostica maggiore rispetto alla SPECT.

La *Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)* rappresenta lo studio funzionale di prima scelta. L'acquisizione delle immagini viene attuata dopo l'iniezione di un isotopo tracciante a breve emivita, legato chimicamente ad un metabolita fisiologico, di solito il glucosio. Durante il decadimento dell'isotopo radiotracciante viene emesso un positrone che va incontro dopo un breve tragitto ad annichilazione rilasciando una coppia di fotoni che seguono direzioni opposte. La rilevazione di entrambi i fotoni tramite uno scintillatore presente nel dispositivo di scansione permette di stabilire la posizione del substrato di emissione della radiazione e, dunque, di ottenere un mappaggio dell'attività metabolica o della concentrazione di una determinata sostanza marcata. È possibile unire la potenza diagnostica funzionale della PET con gli studi di neuroimaging strutturale, migliorando la definizione anatomica delle immagini funzionali ottenute. La risoluzione spaziale è 3-5 mm e l'irradiazione è sovrapponibile a quella della SPECT.

La *PET con 18Fluoro-Deossi-Glucosio* permette di mappare il metabolismo cerebrale del glucosio, che correla con l'attività sinaptica neuronale. L'alterazione della captazione, dapprima della corteccia cingolata posteriore e delle regioni parietali, e successivamente delle strutture temporali e prefrontali, corrisponde alla progressione dei processi neurodegenerativi tipici dell'AD e delle aree conseguentemente deafferentate. Nei pazienti con MCI in cui si riscontra un pattern di ipocaptazione simil-AD, è presente una progressione clinica verso l'AD più rapida, specie in pazienti MCI portatori dell'allele $\epsilon 4$ del gene APOE. Portatori di questo allele mostrano, nondimeno, una significativa riduzione di metabolismo glucidico cerebrale già nella seconda e terza decade di vita, quando sono ancora asintomatici.

La *PET con radiotracciante legante amiloide, 11C-labelled Pittsburgh compound B*, è in grado di visualizzare e quantificare le placche di amiloide, ma non gli aggregati di Tau, e di poter identificare, quindi, individui affetti da AD rispetto a quelli sani. Studi longitudinali con PET e questo tracciante in pazienti affetti da AD, hanno dimostrato una presenza stabile di placche e aggregati nonostante l'aggravarsi del deterioramento cognitivo. L'esame PET con *Pittsburgh compound B* dimostra un aumento della captazione del tracciante nelle regioni associative corticali molto marcata nell'AD, meno marcata nella demenza a corpi di Lewy, mentre vi è scarsissima/assente captazione nella demenza fronto-temporale. Questa metodica potrebbe rappresentare lo strumento diagnostico di prima scelta nell'individuare pazienti con presentazioni cliniche atipiche di AD, tra cui quelli con afasia primaria progressiva logopenica e quelli con sindrome cortico-basale. Di recente si stanno sintetizzando traccianti con le stesse capacità leganti l'amiloide del Pittsburgh compound B, ma marcati con 18F che ha un'emivita sufficientemente più lunga da permettere un più vasto utilizzo in clinica.

Sono in corso di sperimentazione nuovi traccianti PET che permettono la valutazione anche quantitativa di alcuni sistemi neurotrasmettitoriali, come la serotonina, i cui recettori 5HT1A sono particolarmente espressi a livello ippocampale, e i recettori nicotinici dell'acetilcolina, la cui densità sembra correlare con le capacità attentive dei soggetti con AD.

LETTURE CONSIGLIATE

1. Small GW, Bookheimer SY, Thompson PM, et al. Current and future uses of neuroimaging for cognitively impaired patients. *Lancet Neurol.* 2008;7(2):161-72
2. Stoub TR, Bulgakova M, Leurgans S, et al. MRI predictors of risk of incident Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Neurology* 2005; 64: 1520-24
3. Frisoni GB, Pievani M, Testa C et al. The topography of gray matter involvement in early and late-onset Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130: 720-30
4. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 101: 4637-42
5. Small GW, Kepe V, Ercoli L, et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2006, 355: 2652-63
6. Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, DeCarli C. What does fluorodeoxyglucose add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* 2007; 69:871-77

NUOVI APPROCCI AI DISTURBI ASSIALI

Daniele Volpe

Istituto Ospedaliero Riabilitativo "S. Raffaele Arcangelo" Fatebenefratelli, Venezia

I disturbi assiali tra i sintomi motori sono relativamente frequenti nella malattia di Parkinson. Nel trattamento riabilitativo dei disturbi assiali è di fondamentale importanza individuare interventi riabilitativi innovativi basati sull'evidenza scientifica che risultino efficaci nel migliorare tali disturbi quali la postura, l'equilibrio e il cammino.

Per la postura nella malattia di Parkinson verranno analizzate tutte le cause che possono intervenire nell'eziopatogenesi di tale anormalità posturale caratteristica di tale patologia neurologica e saranno proposti nuovi approcci riabilitativi basandosi sullo studio dell'evoluzione della postura eretta nel corso dell'evoluzione della specie umana dalla postura quadrupedica alla stazione eretta bipede e sulle sue conseguenze dirette del controllo posturale in ambiente microgravitario e con stimolazioni propriocettive-somestesiche basandosi sul presupposto che l'esposizione prolungata in ambiente microgravitario avvengono delle modificazioni del controllo posturale che si manifestano in sintesi con un arretramento del centro di massa ed un'apertura dell'angolo della caviglia che permangono per molto tempo per poi tornare alla configurazione terrestre come evidenziato da studi condotti sugli astronauti nello spazio.

Per l'instabilità posturale verrà analizzata l'eziopatogenesi multifattoriale di tale temibile disturbo presentando proposte riabilitative che si basano sul training alla perturbazione anche in setting diversificati finalizzato all'aumento del limite di stabilità quale indicatore di capacità di predisporre adeguati aggiustamenti posturali. Inoltre, in considerazione del fatto che nella malattia di Parkinson sembra esserci un disturbo propriocettivo di integrazione delle informazioni somestesiche al S.N.C. con una incapacità di mantenere il controllo del capo sulla verticale saranno proposte tipologie di interventi riabilitativi di tipo propriocettivo.

Infine, per il cammino verranno evidenziati i vari disturbi che possono essere presenti in tale patologia e verranno per ciascun di essi analizzate le possibili cause e presentate varie tipologie di interventi riabilitativi in differenti condizioni con particolare enfasi sui meccanismi che stanno alla base del controllo centrale del movimento e la loro azione sul cammino. Infine, un cenno sul motor learning in differenti condizioni.

BIBLIOGRAFIA

1. The evolution of the upright posture and gait - a review and a new synthesis"- Niemitz C - *Naturwissenschaften* 97:241-263, 2010
2. Long-term adaptation of postural control in microgravity - Baroni G - *Exp Brain Res* 128:128:410-416, 1999
3. Static and dynamic postural control in long-term microgravity: evidence of a dual adaptation - Baroni G et al. - *J Appl Physiol* 90: 205-215, 2001
4. Quantitative analysis of neutral body posture in prolonged microgravity - Andreoni G et al. - *Gait and Posture* 12:235-242, 2000
5. Kinematic Synergy Adaptation to Microgravity During Forward Trunk Movement - Vernazza S et al. - *J Neurophysiol* 83:453-464,2000
6. Postural deformities in Parkinson's disease Doherty KM et al. -*Lancet Neurol.* 2011 Apr 22. [Epub ahead of print]

7. Proprioceptive impairment and postural orientation control in Parkinson's disease – Vaugoyeau M et al. – *Hum Mov Sci.* 2011 Apr;30(2):405-14. Epub 2011 Mar 17.
8. Vaugoyeau M et al. – *Neuroscience* 2007
9. Is vertical postural orientation in weightlessness correlated with the subjects' perceptual typology? Chabeauti et al. – *Gait and Posture* 2010 Oct;32(4):586-91. Epub 2010 Sep 15.
10. Role of sensory information in the control of postural orientation in Parkinson's disease. Vaugoyeau M, Azulay JP.- *J Neurol Sci* 2010 Feb 15;289(1-2):66-8. Epub 2009 Sep 12.
11. Impaired vertical postural control and proprioceptive integration deficits in Parkinson's disease- Vaugoyeau M et al. – *Neuroscience* 2007 May 11;146(2):852-63. Epub 2007 Mar 23.
12. Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease – Smania n et al. – *Neurorehabil and Neural Repair* 24(9) 826-834 2010
13. The limits of equilibrium in young and elderly normal subjects and in parkinsonians – Schieppati et al. *Electroencephal and clinical Neurophysiol* 93,286-298 1994
14. Three-dimensional gait biomechanics in Parkinson's disease: evidence for a centrally mediated amplitude regulation disorder. –Morris M et al – *Mov Disord* 2005 Jan;20(1):40-50.
15. Gait festination and freezing in Parkinson's disease: pathogenesis and rehabilitation-Morris Me et al.- *Mov Disord* 2008;23 Suppl 2:S451-60.
16. Footstep adjustments used to turn during walking in Parkinson's disease. Huxham F et al.- *Mov Disord* 2008 Apr 30;23(6):817-23. 2008 Apr 30;23(6):817-23.
17. The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait? lansek R et al. *Mov Disord* 2006 Sep;21(9):1419-24.
18. Freezing of gait and activity limitations in people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2011 Jul;92(7):1159-65.
19. Motor imagery ability in patients with early- and mid-stage Parkinson disease. Heremans E et al. – *Neurorehabil and Neural Repair* 2011 Feb;25(2):168-77.
20. Freezing of Gait in Parkinson Disease Is Associated With Impaired Conflict Resolution. Vandenbosch J et al *Neurorehabil and Neural Repair* 2011 Apr 9. [Epub ahead of print]
21. Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease – Pelosin E et al. - *Neurorehabil and Neural Repair* 2010 Oct;24(8):746-52. Epub 2010 May 7.

STRATEGIE COGNITIVE E CUEING NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Michele Tinazzi, Federica Bombieri

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neuropsicologiche, Morfologiche e Motorie, Università degli Studi di Verona

La malattia di Parkinson (MP) è una delle più comuni e disabilitanti patologie neurodegenerative con una prevalenza età correlata che raggiunge il 2% nella settima decade di vita. È verosimile, quindi, che l'invecchiamento della popolazione comporterà un considerevole aumento del numero di casi ed un sostanziale incremento del carico assistenziale.

La malattia ha un decorso cronico progressivo con compromissione prevalente della funzione motoria. Il tremore, la rigidità, la bradicinesia rappresentano gli aspetti clinici peculiari, ma nonostante ciò l'esordio è generalmente insidioso potendosi manifestare con sintomi aspecifici come dolori, affaticabilità, turbe dell'andatura, modificazioni del timbro vocale e della scrittura anche mesi prima dello sviluppo compiuto. Inevitabilmente, con il passare del tempo, la malattia condiziona in maniera importante le attività della vita quotidiana: disturbi della deambulazione e dei passaggi posturali, capacità come il lavarsi, vestirsi, mangiare risultano sempre più difficoltose, limitando ulteriormente l'autonomia del paziente. Tale evoluzione comporta una significativa diminuzione della qualità della vita dei pazienti, con una forte ricaduta anche sul piano economico-sociale.

Esiste un forte razionale a favore dell'intervento riabilitativo nella MP. Il trattamento sintomatico della MP presenta, infatti, importanti limitazioni. I farmaci dopaminergici sono in grado di compensare efficacemente i principali sintomi motori solo per alcuni anni, ma la risposta terapeutica tende a declinare nel tempo o ad associarsi a complicanze motorie (fluttuazioni e/o discinesie). Inoltre, l'evoluzione cronica progressiva della malattia determina la comparsa di sintomi motori (instabilità posturale, disturbi del cammino, cadute) e non motori (disfunzione cognitiva, turbe del sonno e della sfera timica, disautonomia) non responsivi al trattamento sostitutivo dopaminergico e responsabili di una grave limitazione dell'autonomia personale dei pazienti con MP.

Per queste ragioni, negli ultimi anni, è fortemente cresciuto l'interesse verso la terapia riabilitativa, vista come parte essenziale ed integrante del trattamento medico-chirurgico, con lo scopo di prevenire o ridurre le complicanze secondarie alla ridotta mobilità e di ottimizzare le residue capacità funzionali dei pazienti attraverso l'apprendimento di nuove strategie comportamentali.

Nell'ambito della Classificazione Internazionale del funzionamento, della salute e della disabilità (ICF) pubblicata nel 2001 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, la funzione che causa maggiori limitazioni nel normale stato di salute della persona affetta da MP è il cammino.

Nel paziente affetto da MP, il cammino risulta compromesso sin dalle fasi iniziali di malattia presentandosi con una riduzione della velocità, ritmo e lunghezza del passo, della rotazione del tronco e di svincolo del cingolo pelvico e scapolare, postura camptocormica, e riduzione della oscillazione degli arti superiori. In questa fase il trattamento farmacologico migliora diversi aspetti del cammino anche se risulta poco efficace sulla camptocormia e sul pendolamento degli arti superiori.

Con il progredire della malattia, accanto al peggioramento dei parametri del cammino sopradescritti, si assiste alla comparsa di complicazioni motorie, tra cui l'instabilità posturale ed il freezing (soprattutto in fase off), che determinano una significativa compromissione della qualità di vita del paziente potendo anche portare a frequenti cadute. La terapia farmacologica ha scarsi effetti sull'instabilità posturale e sul freezing e pertanto in questa fase si rende ancora più necessario associare un trattamento riabilitativo. Per freezing si intende la difficoltà di generare e/o di mantenere il passo. Il freezing si manifesta in determinate situazioni ambientali e condizioni motorie e si accentua quando il soggetto si trova in particolari stati emotivi. Situazioni ambientali che possono determinare freezing durante il cammino sono rappresentate da spazi chiusi, stretti, ambienti rumorosi, ricchi di oggetti che distraggono il soggetto ed il suo livello di attenzione. Condizioni motorie che possono indurre freezing sono i *dual* o *multi tasks*, ossia il dover riuscire a compiere due o più azioni contemporaneamente.

Recenti revisioni della letteratura hanno documentato che l'utilizzo di *cueing* e strategie cognitive hanno effetti positivi immediati e significativi sul cammino nei pazienti affetti da MP.

I cues sono stimoli esterni che il paziente utilizza in modo cosciente consapevole, per facilitare l'ampiezza e la velocità dei movimenti automatici e ripetitivi. Sebbene i meccanismi attraverso i quali i cues migliorino il movimento non siano completamente noti, è verosimile che i cues forniscano un ritmo esterno che va a compensare la mancata o deficitaria produzione di segnali interni da parte dei gangli della base nella MP^{1,2}.

I cues ritmici sono caratterizzati da stimoli esterni continui e seriali, e vengono utilizzati come meccanismo di controllo per definire il ritmo del cammino. I cues "one-off" vengono invece utilizzati per mantenere l'equilibrio e per iniziare le attività della vita quotidiana (iniziare a camminare dopo un periodo di freezing o alzarsi da una sedia). I cues possono essere di 4 tipi: uditivi (metronomo, contare), visivi (strisce colorate poste sul pavimento, un flash di luce colorata che indica il percorso da seguire), tattili (battere la mano sul fianco) e cognitive (immagine mentale di una appropriata lunghezza del passo). I cues uditivo e tattile si utilizzano generalmente per variare o per indicare il giusto ritmo del movimento mentre i cues visivo e cognitivi vengono utilizzati per migliorare la lunghezza del passo. Si possono utilizzare sia a domicilio che negli ambienti esterni. L'utilizzo dei cues presuppone un training effettuato dal paziente con la guida di un terapeuta, possibilmente in presenza di un familiare/caregiver.

Per strategie cognitive si intendono quelle strategie che permettono di correggere le difficoltà dei pazienti parkinsoniani nei dual o multi tasks e nello svolgimento di movimenti ripetitivi e sequenziali attraverso un controllo motorio di tipo attenzionale e cosciente. Con queste strategie i movimenti complessi automatici vengono scomposti in una serie di movimenti semplici che devono essere eseguiti con un ordine prestabilito e non automatico (bensì volontario).

I benefici dei cues e delle strategie cognitive sul cammino, sono stati messi in evidenza da una importante revisione di studi pubblicata su *Movement Disorders* nel 2007 che ha fornito le linee guida per il trattamento riabilitativo nella MP³. In questa revisione sono analizzati studi che prevedevano delle sedute di riabilitazione di vario genere con l'intento di migliorare il cammino, il freezing, le cadute e le

attività della vita quotidiana. Dalla revisione è emerso che esiste una moderata evidenza (livello di evidenza 2 ossia "è plausibile che...") solo per l'uso di cueing per migliorare i parametri del passo, e delle strategie cognitive per facilitare i passaggi posturali. Gli autori dello studio suggeriscono che questo trattamento riabilitativo, da affiancare al trattamento farmacologico, deve essere precoce, costante e deve prevedere protocolli di attività motoria da svolgere in gruppo, ma anche a domicilio, insistendo proprio sulle difficoltà specifiche che il soggetto manifesta nella propria quotidianità. A tal proposito, è stato condotto uno studio multicentrico randomizzato e controllato, il RESCUE Project⁴, che ha coinvolto 3 nazioni (Olanda, Belgio e Gran Bretagna) e che ha valutato gli effetti di un trattamento riabilitativo utilizzando cues in ambiente domestico, sulla mobilità del paziente affetto da MP. 153 pazienti sono stati sottoposti a trattamento riabilitativo mediante cues multimodali per 3 settimane. I risultati di questo studio hanno documentato un miglioramento della velocità del cammino, della lunghezza del passo e dell'equilibrio alla fine del trattamento riabilitativo. Gli autori concludono che la terapia riabilitativa a domicilio mediante cueing migliora temporaneamente il cammino e l'equilibrio nel paziente affetto da MP, e suggeriscono l'utilizzo costante di queste strategie al fine di mantenere tali benefici nel tempo.

Studi successivi al RESCUE Project hanno confermato l'efficacia dei cues nel migliorare diversi parametri del cammino⁵, la capacità di apprendimento di nuovi gesti motori⁶ ed i benefici che le differenti modalità di somministrazione di cues possono fornire a soggetti con freezing nell'eseguire il movimento di turning⁶.

Accanto a tali strategie di cueing, recenti studi hanno anche dimostrato l'efficacia dell'allenamento su tapis-roulant (*treadmill training*) nel migliorare i parametri del cammino (lunghezza del passo, velocità del cammino) e dell'equilibrio⁷, ma anche la performance cardiopolmonare, con un buon riscontro sulla qualità della vita dei pazienti stessi^{8,9}. Non esiste un'indicazione precisa e/o obbligatoria su quando sia utile iniziare, ma dai risultati pubblicati si evince che sarebbe opportuno iniziare il prima possibile. Anche se nelle fasi precoci di malattia il paziente non presenta disturbi del cammino, l'utilizzo precoce del tapis-roulant facilita il mantenimento del tono muscolare, permette di migliorare la capacità aerobica, di rinforzare la muscolatura, soprattutto a livello degli arti inferiori, di migliorare l'equilibrio, diminuendo di conseguenza il rischio di cadute.

Infine, risultati incoraggianti sono anche emersi da alcuni studi che hanno utilizzato una nuova strategia cognitiva, la "*action observation*", per facilitare l'attivazione corticale o utilizzare sistemi neurali. È noto che l'osservazione di azioni motorie eseguite da altri individui attiva il sistema motorio di chi osserva in maniera simile all'attivazione che si ha durante l'esecuzione reale del movimento (il cosiddetto sistema dei Neuroni a Specchio). Questo sistema sembra essere un sistema plastico potendo essendo modulato da competenze motorie acquisite attraverso l'osservazione di azioni.

Uno studio recente¹⁰ ha analizzato gli effetti di questa strategia in 20 pazienti affetti da MP che presentavano episodi di freezing con cadenza settimanale. L'obiettivo di questo studio era quello di valutare se la "*action observation*" associata all'esercizio delle azioni osservate poteva migliorare il freezing. I pazienti sono stati divisi in due gruppi, sperimentale e controllo. Entrambi i gruppi eseguivano per 4 settimane, degli esercizi riabilitativi con sedute di 3 giorni a settimana.

Il gruppo sperimentale doveva osservare dei video nei quali dei soggetti attuavano le strategie motorie per evitare il freezing. Il gruppo controllo osservava dei semplici paesaggi.

I risultati dopo 4 settimane di follow-up hanno evidenziato una riduzione significativa del numero di episodi di freezing nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo controllo.

Questi risultati suggeriscono che la "action observation" potrebbe rappresentare un nuovo approccio riabilitativo, da affiancare a quelli già codificati, nei pazienti affetti da MP con freezing.

CONCLUSIONI

Vale la pena sottolineare che i fattori limitanti l'efficacia di un intervento riabilitativo mediante cueing e diverse strategie cognitive non sono rappresentati solamente dalla gravità della compromissione motoria e dall'età anagrafico-biologica, ma soprattutto dallo stato psico-cognitivo del paziente. Infatti, disturbi psichici come depressione, ansia, apatia, disturbi cognitivi e comportamentali, frequenti nei pazienti affetti da MP, possono interferire negativamente con l'apprendimento di nuove capacità motorie sia a livello di apprendimento procedurale esplicito (verosimilmente legata alla compromissione della *working memory* e delle capacità attenzionali) sia a livello di consolidamento delle informazioni.

Nonostante queste limitazioni, i crescenti risultati ottenuti nella pratica clinica, confermati dalle evidenze scientifiche raggiunte, hanno permesso di introdurre il trattamento riabilitativo come componente essenziale nel processo di cura dei pazienti affetti da MP.

Un intervento riabilitativo precoce e costante, rivolto specificatamente a correggere i meccanismi fisiopatologici deficitari nella MP, svolto nell'ambiente più ecologico (ad esempio, a domicilio) e con il coinvolgimento dei familiari e/o caregivers, favorisce il mantenimento nel tempo delle capacità motorie, dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana e lavorativa, con un conseguente miglioramento della qualità della vita.

Unitamente ai protocolli riabilitativi già esistenti, l'avvento di nuove tecniche riabilitative, aprirà sicuramente nuove prospettive per il futuro. Tuttavia, nonostante l'efficacia e utilità di tali strumenti sia stata dimostrata nell'ambito di protocolli sperimentali, la possibilità di utilizzo da parte dei pazienti è al momento limitata dal fatto che sono ancora pochi i centri di riabilitazione neurologica ad averle in dotazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Rubinstein TC, Giladi N, Hausdorff JM. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1148-1160.
2. Thaut MH. Neural basis of rhythmic timing networks in the human brain. *Ann NY Acad Sci*. 2003; 999: 364-73.
3. Keus SHJ, Bloem BR, Hendriks EJM, Hendriks EJM, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's Disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007; 22: 451-460.
4. Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, van Wegen E, Willems AM, Chavret F, Hetherington



- V, Baker K, Lim I. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 134-140.
5. Picelli A, Camin M, Tinazzi M, Vangelista A, Cosentino A, Fiaschi A, Smania N. Three-dimensional motion analysis of the effects of auditory cueing on gait pattern in patients with Parkinson's disease: a preliminary investigation. *Neurol Sci* 2010; 31: 423-430.
 6. Nieuwboer A, Baker K, Willems AM, Jones D, Spildooren J, Lim I, Kwakkel G, Van Wegen E, Rochester L. The short-term effects of different cueing modalities on turn speed in people with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23: 831-836.
 7. Frenkel-Toledo S, Giladi N, Peretz C, Herman T, Gruendlinger L, Hausdorff JM. Treadmill walking as an external pacemaker to improve gait rhythm and stability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1109-1114.
 8. Herman T, Giladi N, Gruendlinger L, Hausdorff JM. Six weeks of intensive treadmill training improves gait and quality of life in patients with Parkinson's disease: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1154-1158.
 9. Pelosin E, Faelli E, Lofrano F, Avanzino L, Marinelli L, Bove M, Ruggeri P, Abbruzzese G. Effects of treadmill training on walking economy in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurol Sci* 2009; 30: 499-504.
 10. Pelosin E, Avanzino L, Bove M, Stramesi P, Nieuwboer A, Abbruzzese G. Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 746-52.

COSA DEVE SAPERE IL NEUROLOGO DELLA DBS?

Rocco Quatralè

U.O.C. Neurologia, Venezia Mestre

Il trattamento chirurgico del morbo di Parkinson (PD) è stato descritto già nel 1940 e, fino a qualche decennio fa, si basava essenzialmente sulle procedure ablativo del talamo e del globo pallido pars interna (GPI). Queste tecniche sono state rapidamente sostituite alla fine degli anni 90 con la stimolazione cerebrale profonda (DBS), principalmente a causa delle complicazioni legate alle lesioni bilaterali e agli effetti irreversibili derivanti da ablazioni imprecise, ma anche grazie ad osservazioni sperimentali che hanno dimostrato come la stimolazione ad alta frequenza di alcuni nuclei cerebrali profondi era in grado di produrre effetti terapeutici sovrapponibili. Inoltre, con la scoperta di un nuovo target, il nucleo sub-talamico (STN), è stato identificato un nuovo obiettivo efficace per la terapia del PD ed esso è rapidamente diventato il sito più comune per il posizionamento degli elettrodi per la DBS.

La DBS ha il vantaggio rispetto alle terapie ablativo di essere modulabile e completamente reversibile. I targets anatomici per la DBS differiscono a seconda delle manifestazioni fenotipiche del PD e gli elettrodi per la DBS sono impiantati a livello dei vari targets nucleari con stimolazioni che devono essere opportunamente modulate in modo da massimizzare i benefici terapeutici e ridurre al minimo gli effetti collaterali. Il passo più importante verso risultati ripetibili della DBS nella terapia chirurgica del PD rimane l'attenta selezione dei pazienti. Più del 30% degli insuccessi della DBS in questi pazienti può essere attribuita alla indicazione inappropriata alla soluzione chirurgica. La selezione dei pazienti è basata in primo luogo alla valutazione del rapporto rischio-beneficio che, nei centri più esperti, viene risolto attraverso un approccio multidisciplinare che vede protagonisti il neurologo esperto di disturbi del movimento, il neurochirurgo, il neuropsicologo, lo psichiatra, il neuroradiologo. I migliori risultati sono stati riportati nei pazienti con PD con: (1) eccellente risposta alla LevoDopa (LD), (2) età non avanzata, (3) scarsi disturbi assiali e/o disturbi motori non LD-responsivi, (4) nessuna o assai lieve compromissione cognitiva, (5) assenza di malattie psichiatriche e (6) trascurabile carica lesionale di origine vascolare a livello bi-emisferico. Tuttavia, l'applicazione rigida di questi criteri può comportare l'esclusione di un gran numero di persone con PD. Mentre vi è stato ampio consenso in letteratura sulla loro importanza per il processo di selezione, è ancora poco definito il metodo su come misurare accuratamente tali parametri o i valori di cut-off che devono essere rispettati per la ammissibilità ad un programma DBS nel PD.

È universalmente accettato come indicazione condivisa per DBS la presenza di PD avanzato complicato da disabilità legata a fluttuazioni motorie, discinesie, tremori, nonostante una ottimale terapia farmacologica. Pazienti con parkinsonismo atipico di solito hanno esiti meno favorevoli e quindi non sono generalmente considerati buoni candidati per la DBS.

Non ci sono dati sufficienti per stabilire un chiaro cut-off di età e quindi per considerare l'età come predittore indipendente di out-come per la DBS. Infatti, sono da considerare collegati con l'età le comorbidity del paziente anziano, quali il declino cognitivo, l'incidenza più alta di sintomi non LD-responsivi, e l'alto rischio complessivo di complicazioni chirurgiche.

Anche la durata della malattia non è un fattore primario nel dettare la selezione dei pazienti con PD candidabili alla DBS. Attualmente non vi è evidenza di un effetto neuroprotettivo della DBS in grado di fornire un razionale per un intervento precoce. Storicamente, i pazienti con PD che vengono sottoposti a DBS hanno una durata media di malattia compresa fra 10 e 15 anni; tuttavia, le evidenze preliminari suggeriscono che la DBS può avere un maggiore beneficio sulla qualità della vita per pazienti con PD non avanzato. Resta raccomandato in letteratura il cut-off di 5 anni di durata di malattia prima di inserire il paziente nel programma di DBS, allo scopo di ridurre il rischio di inclusione di pazienti con parkinsonismo atipico.

I dati della letteratura dimostrano che la gravità della malattia è correlata con l'outcome clinico, ma non vi è ancora un consenso unanime su una misura specifica di gravità e/o con un cut-off condiviso. Peraltro la gravità che porta ad un grado più o meno severo di disabilità è assai influenzato da fattori individuali, quali lo status professionale e/o sociale.

La risposta alla Levo-Dopa (LD) è stata universalmente accettata come il miglior fattore predittivo di out-come positivo alla DBS. La maggior parte dei centri utilizzano come cut-off un miglioramento del 30% nella scala UPDRS III come indicatore di positività alla risposta alla LD, anche se tale dato non può essere considerato un criterio assoluto di selezione. Inoltre, la resistenza alla LD di gravi quadri tremorigeni di PD è considerata un'eccezione accettabile che non pregiudica l'opzione chirurgica della DBS.

La demenza è il criterio di esclusione più frequente per la DBS. Non c'è ancora un consenso sul tipo di test condiviso in grado di stabilire il reale peso del deficit cognitivo nei pazienti con PD, anche se vi è convincimento diffuso che un decadimento cognitivo lieve non dovrebbe escludere i pazienti altrimenti candidabili alla DBS. Vi sono peraltro pochi dati che suggeriscono che l'età avanzata sia associata a più alto rischio di deterioramento disesecutivo frontale dopo DBS del STN nei pazienti con PD.

Non esistono dati univoci su singoli sintomi psichiatrici da considerare come criteri di esclusione alla DBS nei pazienti con PD. Tale scelta è generalmente scartata nei pazienti con patologie psichiatriche instabili, almeno fino a quando i sintomi siano stati adeguatamente controllati. Il riferimento in letteratura di un aumento di suicidi nei pazienti con malattia di Parkinson che hanno subito un intervento di DBS a livello del STN, sottolinea la necessità di una più accurata valutazione preoperatoria psichiatrica così come di un trattamento adeguato della depressione e la necessità di follow-up post-operatorio attento e dettagliato.

La gestione del paziente parkinsoniano con impianto DBS non può prescindere dalla concomitante gestione farmacologica. Mentre l'uso dei dati di neuroimaging intraoperatorie e postoperatorie possono essere utili nel guidare la scelta degli elettrodi, si consiglia di verificare sistematicamente gli effetti della stimolazione (negativi e positivi) per tutti gli elettrodi durante la sessione di programmazione iniziale. Vengono solitamente valutati singolarmente o in combinazione i parametri di stimolazione iniziale attraverso una adeguata combinazione dei parametri di larghezza dell'impulso, frequenza, intensità, e configurazione dei contatti degli elettrodi.

Rigidità e tremore sono i segni clinici più frequentemente suscettibili di un precoce miglioramento. L'ottimizzazione dei parametri di DBS è di solito raggiunta entro 3-6 mesi dall'impianto e richiede continue sedute di programmazione. I farmaci anti-

PD possono essere gradualmente ridotti sotto stretto controllo medico. La valutazione e la gestione di eventuali eventi avversi dovuti alla stimolazione (su linguaggio, deambulazione, equilibrio, sintomi neuropsichiatrici, etc.) deve essere affrontato sistematicamente allo scopo di ottimizzare i benefici e minimizzare gli effetti indesiderati.

Miglioramenti a lungo termine nella PD sono stati dimostrati sia con la DBS a livello del STN che del GPi. Gli effetti più significativi sono descritti sulle fluttuazioni motorie e il tremore per tutti i target summenzionati. I parametri di stimolazione sembrano peraltro rimanere relativamente stabili nel tempo e ben tollerati. Nonostante questi risultati positivi, il PD continua a progredire dopo la DBS e ci sono poche evidenze che la DBS possa alterare la progressione della malattia. Inoltre, nel corso del tempo, i pazienti con DBS spesso sviluppano comunque sintomi non responsivi alla LD (FOG, instabilità posturale, declino cognitivo etc.). In conclusione i candidati ideali per la DBS sono i pazienti con PD con fluttuazioni motorie invalidanti e/o tremore intrattabile farmacologicamente, senza significativi problemi cognitivi o psichiatrici. Sia il STN che il GPi sembrano essere obiettivi ugualmente efficaci nel trattamento dei sintomi motori; la DBS a livello del STN permette una maggiore riduzione dei farmaci dopaminergici, ma può essere associata ad un peggioramento dei sintomi non motori e dell'instabilità posturale. In generale la maggior parte dei sintomi LD-responsivi rispondono bene alla DBS e i suoi benefici sono mantenuti per diversi anni.

BIBLIOGRAFIA

1. Benabid AL et al., Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1994; 62, 76–84.
2. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. *Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease.* *N Engl J Med.* 2001;345(13):956-963.
3. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, et al. *Deep Brain Stimulation: Postoperative Issues.* *Mov Disord.* 2006;21(suppl 14):S219-S237
4. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease.* *N Engl J Med* 2006;355:896–908.
5. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al; *German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease.* *N Engl J Med.* 2006;355(9):896-908.
6. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. *Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease.* *N Engl J Med* 2010;362:2077–2091.
7. Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, et al. *Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up.* *J Neurol.* 2009; 256(2):225-233.
8. Hariz MI, Krack P, Alesch F, et al. *Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(6):694-699.
9. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. *Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes.* *Mov Disord.* 2006;21 (suppl 14):S290-S304.
10. Lang AE, Houeto JL, Krack P, et al. *Deep brain stimulation: preoperative issues.* *Mov Disord.* 2006;21(suppl 14):S171-S196.
11. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. *Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up.* *Brain.* 2005; 128(pt 10):2240-2249.
12. Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML, et al. *Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76(12):1640-1644.
13. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. *Deep brain stimulation in Parkinson disease: a meta analysis of patient outcomes.* *J Neurosurg.* 2005;103 (6):956-967.
14. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al; CSP 468 Study Group. *Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial.* *JAMA.* 2009;301(1):63-73.

ELEMENTI DI PROGRAMMAZIONE SPECIFICI PER CIASCUN TARGET ANATOMICO: NUCLEO SUBTALAMICO, PALLIDO INTERNO E TALAMO

Manuela Pilleri

IRCCS San Camillo Venezia, Casa di Cura Villa Margherita Vicenza

Le tecniche di chirurgia funzionale si basano sul principio della modulazione dell'attività di aree cerebrali implicate nel meccanismo etiopatogenetico di una patologia, al fine di conseguire un miglioramento dei sintomi clinici della patologia stessa.

I primi interventi di chirurgia funzionale eseguiti nella malattia di Parkinson sono stati condotti sul talamo, ed in particolare sul nucleo ventrale intermedio (VIM), ottenendo un brillante beneficio sul tremore ed effetti più limitati sulla rigidità, la bradicinesia e i disturbi assiali. Per questo motivo la stimolazione del talamo viene attualmente utilizzata unicamente in casi di tremore essenziale ed in altre forme di tremore (per esempio forme post-traumatiche o secondarie ad altre patologie), mentre solo raramente viene utilizzata nella malattia di Parkinson.

I target più utilizzati nella chirurgia funzionale della malattia di Parkinson sono il nucleo subtalamico (STN) ed il globo pallido interno (GPi).

Gli interventi di chirurgia funzionale possono essere condotti con una tecnica "ablattiva", o di stimolazione cerebrale profonda (DBS). Nella prima, una volta raggiunto il nucleo target attraverso un sistema stereotassico, viene prodotta una lesione per diatermia nel contest del nucleo stesso. La DBS consente di modulare l'attività del nucleo attraverso una stimolazione elettrica ad alta frequenza erogata da un elettrodo, impiantato nel nucleo stesso per via stereotassica, e collegato a un generatore di impulsi elettrici programmabile (neurostimolatore).

Nel mondo occidentale le tecniche di stimolazione cerebrale profonda hanno di gran lunga soppiantato le tecniche lesionali.

Le tecniche di stimolazione sono "reversibili", ovvero il sistema può essere spento ed addirittura rimosso o ricollocato, in caso di effetto terapeutico insoddisfacente o di gravi effetti secondari, mentre nelle tecniche lesionali gli effetti, positivi o negativi, sono "definitivi".

Un'importante peculiarità della DBS è la possibilità di modulare la terapia elettrica, attraverso la programmazione delle caratteristiche dello stimolo erogato dal neurostimolatore e trasmesso all'elettrodo. In altre parole, mentre nelle tecniche lesionali, l'estensione e la portata della lesione è *fissa e definitiva*, nella DBS, l'effetto della stimolazione è plastico e può essere "modellato", al fine di massimizzare gli effetti terapeutici e minimizzare gli effetti collaterali. Ciò consente per esempio di ottenere un effetto terapeutico accettabile anche in caso di una collocazione imprecisa dell'elettrodo: attraverso la modulazione dei parametri che definiscono le caratteristiche dello stimolo elettrico, possiamo modificare la posizione, l'energia, la forma e le dimensioni del campo elettrico.

I PARAMETRI DI STIMOLAZIONE

Possono essere impostati sul neurostimolatore i seguenti parametri:

- contatto attivo: determina la localizzazione dello stimolo
- modalità di stimolazione (monopolare, bipolare, doppio contatto): determina la

- forma e la diffusione del campo di stimolazione
- ampiezza, durata di impulso e frequenza della stimolazione determinano l'energia di stimolazione secondo la legge di Ohm.

Inoltre, l'ampiezza e la durata dell'impulso influenzano in maniera direttamente proporzionale la diffusione del campo di stimolazione.

I parametri di programmazione per i diversi nuclei target (VIM, GPi e STN) non differiscono in maniera sostanziale gli uni dagli altri. Verranno quindi di seguito trattati i principi generali della programmazione e verranno di volta in volta enfatizzate le eventuali differenze tra i diversi nuclei.

LA SELEZIONE DEL CONTATTO DI STIMOLAZIONE

Negli interventi di DBS vengono impiantati elettrodi tetrapolari: questo significa che la parte attiva dell'elettrodo è composta da quattro contatti, separati da regioni inattive. Ognuno di questi contatti può essere "attivato", ovvero impostato come polo negativo del campo elettrico di stimolazione, mentre il polo positivo viene programmato sull'involucro del neurostimolatore.

Il contatto attivato costituisce il punto dal quale si diffonde il campo di stimolazione. La scelta del contatto attivo determina quindi la "posizione" del campo di stimolazione ed è di massima rilevanza nella programmazione della stimolazione. Sappiamo infatti che per ottenere dei buoni risultati terapeutici è necessario stimolare all'interno del nucleo target, mentre la stimolazione di aree adiacenti al nucleo determina la comparsa di effetti secondari (per esempio la stimolazione della capsula interna che si trova lateralmente al nucleo subtalamico e medialmente al GPi) o peggioramento del quadro clinico (per esempio la stimolazione del Globo Pallido esterno, situato al confine laterale del GPi).

Nel caso del STN, date le sue piccole dimensioni, è frequente che uno o più contatti giacciono al di fuori dei confini del nucleo, anche quando l'elettrodo viene collocato in maniera ottimale.

Tale eventualità può poi verificarsi, sia nel caso del STN che nel caso del GPi e del VIM, per una collocazione imprecisa dell'elettrodo, in posizione periferica (mediale, laterale, superficiale o profonda) rispetto ai confini del nucleo target.

Dobbiamo inoltre considerare che anche la stimolazione di contatti localizzati all'interno dei confini del nucleo target, può dare luogo ad un differente spettro di effetti terapeutici e secondari, in considerazione dell'organizzazione somatotopica di ciascun nucleo, all'interno del quale aree contigue presiedono a funzioni distinte. Per esempio, nel caso del nucleo subtalamico, il massimo beneficio sul quadro motorio si ottiene stimolando la regione dorso laterale, mentre la stimolazione della regione anteroventrale può determinare la comparsa di effetti secondari psichiatrici. Per scegliere il contatto più adeguato è quindi necessario testare, in sequenza, tutti i contatti, con incremento progressivo dell'intensità di stimolazione e registrare gli effetti terapeutici e secondari, per poter poi scegliere il contatto più adeguato che sarà quello con più bassa soglia di tensione per effetti terapeutici e più elevata soglia di tensione per effetti secondari.

La verifica della posizione dell'elettrodo sulle neuroimmagini post-operatorie (RMN o TC stereotassica) può costituire un'utile guida nella selezione del contatto.

MODALITÀ DI STIMOLAZIONE

Finora abbiamo parlato della modalità di stimolazione monopolare, che assume il contatto attivo come polo negativo e l'involucro del neurostimolatore come polo positivo. La modalità monopolare è quella più comunemente utilizzata per la sua maggiore "efficienza": permette di ottenere una maggiore energia di stimolazione utilizzando tensioni più basse.

È possibile, in alternativa, impostare una modalità di stimolazione bipolare, con polo positivo e negativo localizzati in due contatti adiacenti dell'elettrodo, mentre l'involucro del neurostimolatore viene mantenuto neutro. Questa modalità di stimolazione consente di modificare la forma del campo di stimolazione che tende ad ovalizzarsi ed a ridurre la sua estensione. Limita dunque la diffusione della stimolazione a regioni adiacenti al nucleo target. Viene utilizzata specie nella stimolazione del nucleo STN, nel caso di effetti secondari persistenti, da diffusione dello stimolo.

Questa modalità limita inoltre l'interferenza del campo di stimolazione con altri campi elettromagnetici del mezzo ambiente e può essere utile in caso di pazienti portatori di pace-maker cardiaci o durante l'esecuzione di prove strumentali come ECG e risonanza magnetica.

In presenza di sintomi resistenti, in particolare di tremore può essere necessario aumentare l'area di diffusione dello stimolo, per coinvolgere aree diverse intra o extra-nucleo (per esempio la zona incerta): si può adottare la stimolazione monopolare a doppio contatto negativo (due contatti impostati come negativi sull'elettrodo ed il polo positivo sull'involucro del neurostimolatore), oppure con i nuovi neurostimolatori (PC, RC, Medtronic) impostare sullo stesso elettrodo due campi di stimolazione indipendenti che funzionano in maniera alternata.

L'IMPOSTAZIONE DELLA TENSIONE DI STIMOLAZIONE

La tensione della stimolazione è l'altezza della curva elettrica, si esprime in Volts e determina, insieme alla durata dell'impulso e alla frequenza di stimolazione, l'energia del campo di stimolazione. La tensione dello stimolo è inoltre proporzionale, insieme al pulse width, all'estensione del campo di stimolazione.

Normalmente viene utilizzata una tensione di stimolazione compresa tra 1.5 e 3.5 V, per la stimolazione del STN e del VIM, mentre tensioni più elevate possono essere utilizzate nella stimolazione del GPI, a causa delle maggiori dimensioni del nucleo stesso.

Deve essere impostata la tensione di stimolazione sufficiente a produrre un effetto terapeutico soddisfacente, senza produrre effetti secondari. L'incremento della tensione di stimolazione deve essere eseguito in maniera progressiva e i valori definitivi clinicamente efficaci vengono solitamente raggiunti nell'arco di settimane o mesi dopo la prima programmazione. Progressivi incrementi della tensione di stimolazione possono rendersi poi necessari nel corso del follow up a medio e lungo termine, per adeguare la terapia elettrica all'evoluzione della patologia stessa.

Incrementi della tensione che non producano un effettivo miglioramento del quadro clinico non sono consigliabili, poiché inducono un consumo più rapido della batteria del neurostimolatore, senza alcun beneficio.

L'IMPOSTAZIONE DELLA DURATA DELL'IMPULSO

Per "durata dell'impulso" o pulse width (PW) si intende l'intervallo che intercorre tra un picco dell'onda elettrica ed il successivo. L'incremento del PW determina un

incremento dell'energia di stimolazione, secondo la succitata legge di Ohm, e dell'estensione del campo di stimolazione.

Convenzionalmente, nella stimolazione del STN si utilizza un PW di 60 mcsec, che può essere incrementato fino a 90 mcsec solo in rari casi, per contrastare sintomi resistenti, in particolare il tremore.

Invece, nella stimolazione del GPi, viene talvolta utilizzato un PW elevato fino a 210 mcsec, al fine di incrementare l'intensità e l'estensione del campo di stimolazione.

LA FREQUENZA DELLA STIMOLAZIONE

La frequenza della stimolazione (FQ) è determinata dal numero di impulsi per secondo e si esprime in Hertz. L'incremento della FQ condiziona in maniera proporzionale l'energia di stimolazione, ma non interferisce con la diffusione del campo di stimolazione.

Per quanto riguarda la stimolazione del VIM è noto che solo stimolazioni ad alta frequenza (>100 Hz) sono capaci di inibire il tremore. Le stesse considerazioni sono valide per il STN, ove stimolazioni a bassa frequenza possono addirittura produrre un peggioramento dei sintomi parkinsoniani, mentre stimolazioni a partire da 100 Hz si producono un miglioramento, che raggiunge un plateau a 130 Hz. Ulteriori benefici su alcuni sintomi (per esempio il tremore) possono essere ottenuti con incremento della FQ fino a 180 Hz. Recentemente è stata evidenziata la possibilità che la stimolazione del STN a bassa FQ (intorno ai 60 Hz) possa essere utile per contrastare il freezing della marcia resistente alla stimolazione ed alla terapia.

Nel caso del GPi sono stati utilizzati diversi paradigmi di stimolazione, sia ad alta che a bassa FQ.

BIBLIOGRAFIA

- Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, Horak FB, Okun MS, Foote KD, Krack P, Pahwa R, Henderson JM, Hariz MI, Bakay RA, Rezai A, Marks WJ Jr, Moro E, Vitek JL, Weaver FM, Gross RE, DeLong MR. Arch Neurol. 2011 Feb;68(2):165.
- Early postoperative management of DBS in dystonia: Programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations, and troubleshooting. Kupsch A, Tagliati M, Vidailhet M, Aziz T, Krack P, Moro E, Krauss JK. Mov Disord. 2011 Jun;26 Suppl 1:S37-53. doi: 10.1002/mds.23624
- Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. Volkmann J, Moro E, Pahwa R. Mov Disord. 2006 Jun;21 Suppl 14:S284-9
- The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. Neurology. 2002 Sep 10;59(5):706-13
- STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. Moreau C, Defebvre L, Destée A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, Krystkowiak P, Devos D. Neurology. 2008 Jul 8;71(2):80-4.
- Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. Fasano A, Herzog J, Seifert E, Stolze H, Falk D, Reese R, Volkmann J, Deuschl G. Mov Disord. 2011 Apr;26(5):844-51.
- Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. Fasano A, Herzog J, Raethjen J, Rose FE, Muthuraman M, Volkmann J, Falk D, Elble R, Deuschl G. Brain. 2010 Dec;133(Pt 12):3635-48.
- Methods for programming and patient management with deep brain stimulation of the globus pallidus for the treatment of advanced Parkinson's disease and dystonia. Kumar R. Mov Disord. 2002;17 Suppl 3:S198-207.
- Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, Kulisevsky J, Obeso JA, Albanese A, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Benabid AL, Fraix V, Mendes A, Welter ML, Houeto JL, Cornu P, Dormont D, Tornqvist AL, Ekberg R, Schnitzler A, Timmermann L, Wojtecki L, Gironell A, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Bentivoglio AR, Contarino MF, Romito L, Scerrati M, Janssens M, Lang AE. Mov Disord. 2010 Apr 15;25(5):578-86

MANAGEMENT DEI PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI DELLA DBS CON ESEMPI DI CASI DBS PROBLEMATICI

Mario Giorgio Rizzone

Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino

La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico rappresenta un efficace trattamento in grado di controllare i principali sintomi motori della malattia di Parkinson.

Presupposti essenziali per l'ottenimento di un buon risultato clinico sono una corretta selezione dei candidati all'intervento ed un corretto posizionamento degli elettrodi, ma altrettanto importante è un'adeguata programmazione dei parametri di stimolazione.

Una corretta regolazione dei tali parametri deve mirare ad ottenere il massimo controllo dei sintomi della malattia evitando allo stesso tempo la comparsa di eventuali effetti collaterali, tenendo altresì presente il ruolo svolto dai differenti trattamenti farmacologici in combinazione con la stimolazione stessa.

È quindi innanzitutto essenziale conoscere quali possono essere gli effetti collaterali legati alla stimolazione e successivamente quali strategie possano essere intraprese per cercare di evitarne la comparsa.

Una prima distinzione può essere fatta tra effetti collaterali legati alla stimolazione del nucleo subtalamico stesso ed effetti dovuti alla diffusione dello stimolo elettrico a strutture adiacenti ad esso.

Tra i primi vi sono innanzitutto le discinesie, con caratteristiche simili a quelle farmaco indotte, che possono presentarsi con latenza di ore o anche giorni dall'inizio della stimolazione o dopo una modifica dei parametri di questa. Tali discinesie, che possono presentarsi come movimenti coreico-ballici o più spesso a carattere distonico, tendono generalmente ad attenuarsi con il passare del tempo nell'arco di giorni o settimane. Altri effetti collaterali legati alla stimolazione del nucleo subtalamico sono ad esempio l'aprassia dell'apertura delle palpebre o l'ipotonia, legata ad una eccessiva intensità della stimolazione.

Gli effetti collaterali legati alla diffusione dello stimolo alle strutture nervose circostanti il nucleo subtalamico sono rappresentati da contratture muscolari (diffusione al fascio cortico-spinale o cortico-bulbare a livello della capsula interna), parestesie (da diffusione alle fibre del lemnisco mediale), disartria, deviazioni monoculari (in genere per diffusione al III nervo cranico), atassia (per coinvolgimento dei sistemi connessi con il cervelletto), disturbi disautonomici (nausea, midriasi, sensazione di calore), effetti psichici acuti (depressione, crisi di pianto o di riso). Generalmente tali effetti collaterali sono subito evidenti al momento della regolazione dei parametri di stimolazione, e risultano pertanto di più semplice controllo.

Un ulteriore gruppo di effetti collaterali della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico è costituito dai disturbi della deambulazione, rappresentati fondamentalmente da freezing della marcia e da alterazioni a carattere distonico in grado di alterare la deambulazione stessa. Gli effetti collaterali di quest'ultimo gruppo possono rendersi evidenti anche a distanza di mesi o anni dall'inizio della stimolazione, e rappresentano spesso un problema di difficile soluzione.

Nella pratica clinica, ogni qualvolta il paziente sottoposto a stimolazione del nucleo subtalamico presenti un controllo non ottimale dei sintomi della malattia o manifesti degli effetti collaterali verosimilmente a questa correlabili, è indicato procedere dapprima ad uno studio dell'effetto della stimolazione sui differenti contatti degli elettrodi, in modo analogo a quanto effettuato in fase post-operatoria per l'inizio della stimolazione.

Lo studio dei contatti viene eseguito generalmente al mattino, dopo sospensione di ogni trattamento farmacologico antiparkinsoniano dalla sera precedente. Si procede valutando l'effetto clinico sul tremore, sulla rigidità e sulla bradicinesia della stimolazione di ogni singolo contatto, studiando un lato alla volta ed utilizzando una stimolazione monopolare catodica con larghezza dell'impulso di 60 us e frequenza di 130 Hz. L'intensità della stimolazione viene aumentata progressivamente, con intervalli di 0.2 o 0.5 V (o mA nel caso in cui si preferisca utilizzare una stimolazione in corrente costante invece della più comune stimolazione in tensione costante), valutando per ogni intervallo l'effetto clinico e l'eventuale comparsa di effetti collaterali. Procedendo in tal modo per ognuno degli otto contatti dei due elettrodi, vengono scelti per la stimolazione cronica i contatti per i quali si sono riscontrati il migliore effetto clinico alla minore intensità di stimolazione e la più ampia finestra terapeutica (intesa come differenza tra la intensità di stimolo soglia per la comparsa di effetti collaterali e la intensità di stimolo alla quale è ottenibile un buon controllo dei sintomi parkinsoniani).

Iniziata la stimolazione sui contatti prescelti, viene valutato l'effetto clinico sia della sola stimolazione che di questa in associazione con il trattamento farmacologico, che deve essere modificato sulla base delle necessità del paziente.

Dopo l'inizio della stimolazione cronica, l'eventuale comparsa di effetti collaterali può essere gestita secondo alcuni principi generali:

- l'intensità di corrente rappresenta il fattore principale per la comparsa di effetti collaterali sia da stimolazione del nucleo subtalamico che da coinvolgimento delle strutture nervose circostanti; in caso di comparsa di effetti collaterali il primo provvedimento da tentare è pertanto una graduale riduzione dell'intensità dello stimolo, fino al raggiungimento di un buon compromesso tra effetto clinico ed effetti collaterali;
- nel caso in cui non sia possibile ottenere in questo modo un adeguato controllo degli effetti collaterali, si può passare all'utilizzo di una configurazione bipolare, scegliendo generalmente come catodo il contatto individuato come migliore e come anodo un contatto adiacente. Tale tipo di stimolazione consente di restringere il campo di diffusione dello stimolo elettrico con un minore coinvolgimento delle strutture nervose adiacenti al nucleo subtalamico. In genere tale tipo di stimolazione è però meno efficace dal punto di vista del controllo dei sintomi della malattia;
- raramente la variazione della durata dell'impulso può essere utile nel controllo degli effetti collaterali. In generale si può tentare l'utilizzo di durate di 90 o 120 us qualora il problema sia rappresentato da una scarsa efficacia clinica della stimolazione ma in assenza di significativi effetti collaterali;
- in alcuni casi, in particolare qualora ci si trovi di fronte a pazienti che presentino freezing della marcia non altrimenti risolvibili, può essere indicato un tentativo di modificazione della frequenza di stimolazione, con l'utilizzo di impulsi a 80

Hz e modificando conseguentemente l'intensità di stimolo per mantenere costante la quantità di energia erogata;

- è importante ricordare che spesso disturbi della deambulazione possono essere legati alla presenza di fenomeni distonici, a volte controllabili attraverso una riduzione dell'intensità della stimolazione o una modifica del dosaggio dei farmaci antiparkinsoniani;
- talvolta una eccessiva asimmetria nel controllo dei sintomi motori tra i due lati del corpo può determinare problemi nella deambulazione; può essere pertanto indicato tentare un riequilibrio tra i due lati attraverso la variazione dei parametri di stimolazione.

BIBLIOGRAFIA SELEZIONATA

- Volkmann J., Moro E., Pahwa R. Basic Algorithms for the programming of deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Mov Dis* 2006;21(S14):S284-S289
- Deuschl G., Herzog J., Kleiner-Fisman G. et al. Deep Brain Stimulation: Postoperative Issues. *Mov Dis* 2006;21(S14):S219-S237
- Rizzone M., Lanotte M., Bergamasco B. et al. Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease: Effects of Variation in Stimulation Parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:215-219
- Moro E., Esselink R.J., Hommel M. et al. The Impact on Parkinson's Disease of Electrical Parameters Settings in STN Stimulation. *Neurology* 2002;59:706-713

LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE/EMERGENZE MOTORIE CON DISCUSSIONE DI CASI CLINICI

Filippo Tamma

Direttore UOC Neurologia, Ospedale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA)

PREMESSA

Le urgenze ed emergenze motorie nel corso della malattia di Parkinson sono essenzialmente circoscritte alla fase avanzata di malattia, perché legate in qualche maniera alla fluttuazione dell'apporto dopaminergico a livello striatale.

In fase iniziale può esservi un'*urgenza della presa in carico*: corrisponde al periodo della definizione diagnostica e dell'attesa dell'efficacia della terapia, specie sul tremore. Il paziente e i suoi familiari sono preoccupati della diagnosi e non accettano l'intruso che è entrato nella loro vita: hanno necessariamente bisogno di tempo per metabolizzarla ed elaborarla e di un esperto che li guidi con esperienza e amore in questo percorso.

In un lavoro del 2000¹ vengono elencate le più frequenti cause di arrivo in PS di pazienti parkinsoniani: fluttuazioni della risposta alla levodopa di nuova insorgenza o per improvvise modificazioni; movimenti involontari coreici o distonici; sindromi sensitive invalidanti (dolore, acatisia, RLS); sintomi psichiatrici (psicosi, confusione, attacchi di panico, depressione, mania, ipersessualità aberrante); disautonomia (ipotensione ortostatica, disturbi gastrointestinali); complicanze legate all'immobilità o allettamento (polmoniti, ab ingestis, decubiti, tromboflebiti, embolia polmonare, sepsi); complicanze delle cadute, in primo luogo fratture.

LE COMPLICANZE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

La fase avanzata di malattia è caratterizzata dalla comparsa e progressione della cosiddetta sindrome da trattamento a lungo termine, le cui complicanze possono presentarsi in varie modalità:

- Motorie
 - modificazione del consueto ritmo on-off
 - fase off prolungata
 - no-on
 - peggioramento dei sintomi in corso di altre emergenze mediche
- Crisi discinetiche
 - difasiche, di uscita (soprattutto alla sera)
 - monofasiche, di picco-dose
 - crisi distoniche (morning o off-period dystonia)
 - accentuazione delle consuete discinesie (stress psico-fisico)
- Psicosi
 - in corso di episodi febbrili, disidratazione
 - subito dopo intervento chirurgico e/o anestesia generale
 - per modifiche alla terapia
- Sindrome parkinsonismo-iperpiressia

- **Sindromi algiche:** quando il dolore è associato alla fase off, è necessario trattare quest'ultima. Altre volte, ha una patogenesi oscura, e può essere di varia natura: polineuropatico urente, da radicolopatia, nevralgia trigeminale, lombalgia, cervicalgia. Può non rispondere a oppiacei e FANS, e invece rispondere agli antipsicotici atipici e/o agli antidepressivi.

LE URGENZE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

In generale una variazione improvvisa delle condizioni cliniche neurologiche di un paziente parkinsoniano (per es. un improvviso cambiamento delle fluttuazioni motorie e delle discinesie) dipende da un fattore non neurologico, partendo dal presupposto che la m. di Parkinson è lentamente evolutiva e quindi, in assenza di complicanze esterne, ha un decorso regolare.

In questi casi quindi è bene in primo luogo escludere infezioni e malattie mediche intercorrenti, escludere problemi "esterni" (familiari, lavorativi, economici, ecc.) che possano influire sulla sfera emozionale del paziente e quindi indirettamente sulla sintomatologia parkinsoniana, cercare di non modificare la terapia antiparkinsoniana, almeno fino a quando non siano state escluse complicanze non-parkinsoniane.

Le più frequenti emergenze mediche intercorrenti sono: broncopolmoniti, polmoniti ab ingestis, occlusione intestinale, trombosi venose profonde (da allettamento e/o ridotta mobilità), disidratazione, colpo di calore, inadeguato apporto idrico, febbre di origine sconosciuta, problemi cardiologici (scompenso, IMA, aritmie), cadute con traumi da disturbo dell'equilibrio o da ipotensione ortostatica (spesso iatrogena).

Se invece non c'è una emergenza medica intercorrente, un'improvvisa accentuazione dei sintomi di fase off - non giustificata da recenti variazioni dello schema terapeutico - può essere interpretata come segno di progressione della malattia. Le situazioni cliniche sono tipicamente quelle della sindrome da trattamento a lungo termine (fluttuazioni motorie, fluttuazioni atipiche, acinesia notturna e del risveglio, discinesie). In questo caso l'approccio terapeutico deve avere l'obiettivo di mantenere un livello periferico di L-dopa costante, con strategie che quindi variano a seconda delle situazioni:

- **Peggioramento delle fluttuazioni motorie:** frazionare la dose complessiva di L-dopa, utilizzare una soluzione L-dopa liquida + ac. ascorbico ogni ora, aggiungere I-COMT o I-MAO B, in caso di utilizzo di L-dopa a rilascio modificato analizzare il timing delle fluttuazioni per valutare l'eventuale responsabilità di una curva di concentrazione poco elevata;
- **Accentuazione delle discinesie di picco:** ridurre le dosi di L-dopa, introdurre L-dopa a rilascio modificato; se erano stati associati gli I-COMT, ridurre l'apporto di L-dopa; se è associata ansia utilizzare lorazepam, alprazolam, clonazepam; infine ricorrere a Clozapina o Amantadina
- **Accentuazione delle discinesie difasiche:** fornire un apporto dopaminergico extra e di rapida efficacia: L-dopa dispersibile, L-dopa metil-estere, Apomorfina in bolo.

Quando queste strategie non riescono a migliorare le condizioni parkinsonologiche e a garantire una qualità di vita accettabile, il paziente è candidabile per una strategia più interventista come l'infusione continua di apomorfina o di Duodopa, oppure la

Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS del Subtalamo o del Globo Pallido interno).

Urgenze nella DBS

I pazienti sottoposti a intervento chirurgico di Stimolazione Cerebrale Profonda possono presentare emergenze peculiari: malfunzionamento hardware, spegnimento accidentale, esaurimento della pila, infezione dell'apparato impiantato, sieroma, dislocazione della pila, tensione della connessione al collo. Soprattutto i casi di malfunzionamento o esaurimento della pila si configurano come vere e proprie emergenze in quanto il ritorno della sintomatologia parkinsoniana può essere molto rapido e intenso. In tali casi è necessario ripristinare la terapia orale con levodopa, e provvedere quanto prima alla riparazione o sostituzione dello stimolatore.

Urgenze Psichiatriche

- Psicosi
 - Allucinazioni (fino al 30% dei pazienti)
 - Deliri
- Psicosi confusionale organica
- Attacchi di panico

Le psicosi sono facilitate dai farmaci anti-parkinsoniani, favorite da malattie intercorrenti (infezioni, squilibrio metabolico/idroelettrolitico), interventi chirurgici soprattutto in anestesia generale.

Il deterioramento cognitivo è un importante fattore predisponente per lo sviluppo di psicosi.

Le allucinazioni: non rappresentano quasi mai un'urgenza e non è sempre necessario curarle (solo se diventano spaventose per il paziente)

I deliri: sono una reale emergenza per i pazienti (possono indurre al suicidio) e per i familiari. Per il loro trattamento è necessario rimuovere eventuali cause intercorrenti e ridurre la terapia antiparkinsoniana iniziando dai farmaci con maggiore emivita e meno efficaci (amantadina, IMAO-B, anticolinergici, DA agonisti, I-COMT, nell'ordine). Se la sintomatologia parkinsoniana è severa e non consente di ridurli in maniera significativa, dovrà essere aggiunto un antipsicotico atipico (quetiapina, clozapina). Si può ricorrere alle benzodiazepine se il paziente è agitato. Solo in caso di insuccesso dei provvedimenti precedenti si dovrà ridurre la L-dopa o usare un neurolettico parenterale.

Attacchi di panico: fino al 24% dei pazienti può presentare attacchi di panico, molto più frequenti che nei soggetti sani di pari età o in pazienti similmente disabilitati. Possono essere associati a depressione. In genere sono presenti in fase off (fluttuazioni atipiche non-motorie). Il loro trattamento prevede gli stessi provvedimenti delle fluttuazioni motorie, con l'aggiunta di ansiolitici, SSRI.

Malattia di Parkinson e ricovero in ambiente ospedaliero

In uno studio prospettico abbastanza recente, sono state analizzate le cause di ricovero di pazienti con PD in reparti di Neurologia² in un periodo di un anno, in 9 ospedali generali della Lombardia. Sono stati registrati 83 ricoveri (ordinari ed urgenti), le cui motivazioni sono state:

- adeguamento della terapia (37.3%)

- conferma della diagnosi (13.3%)
- disturbi psichiatrici (13.3%)
- peggioramento acuto dei sintomi (7.2%)
- trauma cranico (2.4%)
- altri problemi neurologici (25.3%): ictus, sincope, convulsioni, disturbi dei nn. periferici, lombalgia)

In 19 degli 83 casi, il ricovero è avvenuto in urgenza, e le diagnosi di dimissione sono state:

- ictus (5 casi)
- TIA (4 casi)
- stato confusionale (5 casi)
- perdita di coscienza (2 casi)
- disturbo del cammino o cadute (1+1)
- patologie SN Periferico (1)

Inoltre sono stati registrati 36 ricoveri urgenti di pazienti con PD in reparti non neurologici per patologie internistiche/infettive (13 casi), traumi con fratture (12 casi), urgenze cardio-circolatorie (11 casi). Mentre le motivazioni che hanno indotto a richiedere una consulenza neurologica per pazienti parkinsoniani ricoverati in ambiente internistico sono state: broncopolmonite, polmonite ab ingestis, diarrea, fibrillazione striale, UTI e ritenzione urinaria, ipotensione posturale, lombalgia.

In un altro lavoro³ sono state analizzate le cause che portano i pazienti parkinsoniani al ricovero o all'istituzionalizzazione. Ne emerge che i pazienti con parkinsonismo hanno un rischio maggiore di malattie infettive (polmoniti spt ab ingestis, UTI, setticemie), complicanze psichiatriche, fratture, squilibrio idro-elettrolitico, rispetto ai controlli. Hanno una durata di ricovero maggiore (21.3 gg) verso i controlli (17.8 gg). Invece le complicanze psichiatriche (allucinazioni) insieme a cadute, infezioni, ridotta mobilità, sono predittive di istituzionalizzazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Factor SA, Molho ES. Emergency Department presentations of patients with Parkinson's disease. *Am J Emerg Med* 2000;18(2):209-215
2. Martignoni et al. Comorbid disorders and hospitalisation in Parkinson's Disease: a prospective study. *Neurol Sci* 2004;25:66-71
3. Woodford H, et al. Emergency hospital admission in Idiopathic Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2005;20(9):1104-1108

LA GESTIONE DOMICILIARE DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Giovanni Fabbrini, Anna Latorre

Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma

La malattia di Parkinson è caratterizzata da sintomi e segni di disfunzione del sistema extrapiramidale che compromettono diversi aspetti della vita del paziente. La malattia è dominata dalla sintomatologia motoria, che segue un suo decorso più o meno prevedibile, secondo quanto descritto nel lavoro seminale di Hoehn and Yahr. La prevedibilità del decorso è tuttavia modificata dall'inserimento della terapia medica che, se da un lato "normalizza" parte della disabilità del paziente, almeno per un certo periodo di tempo, dall'altra comporta una sorta di trasformazione della patologia stessa, favorendo l'insorgenza di complicazioni motorie e non motorie che talvolta divengono addirittura preminenti nella storia clinica del paziente in quel determinato momento. La tranquilla routine che caratterizza la progressione della malattia, di solito lenta e senza sorprese, può essere interrotta da una serie di problematiche che allarmano il paziente e talvolta ancor di più i familiari o chi è incaricato dell'assistenza. Queste complicità, infatti, hanno per lo più un carattere improvviso o subacuto, e costringono il paziente o i familiari a chiedere aiuto con modalità diverse rispetto alla tipica visita di controllo programmata, che possano soddisfare le loro esigenze "urgenti" e il bisogno di risposte rapide e soprattutto competenti. Quali modalità utilizzano in questi casi i pazienti o i caregiver per entrare in contatto con il neurologo? Le diverse strutture e i centri Parkinson, potrebbero fornire un servizio telefonico attivo almeno in alcune ore della giornata, ma questo non è possibile per tutti; l'approccio tramite web può essere una alternativa, ma il rischio può essere quello di ottenere risposte vaghe e non circostanziate proprio per la scarsa conoscenza individuale del paziente. Spesso il neurologo curante lascia un recapito personale, persino il proprio numero di cellulare, soprattutto per quei pazienti nei quali si può sospettare l'insorgenza di un problema nuovo o acuto. Tuttavia, molto spesso accade che i pazienti non siano in grado di mettersi in contatto con il neurologo curante per almeno alcuni giorni, e ciò aggiunge ansia e preoccupazione. La gestione domiciliare del paziente parkinsoniano sembra, quindi, essere un problema essenzialmente organizzativo e di adeguata conoscenza delle complicità. Nella pratica clinica, infatti, può essere utile "allertare" il paziente o i familiari sulla possibilità, ad esempio, che insorgano allucinazioni, piuttosto che deliri o disturbi della sfera disautonomica. Tuttavia queste informazioni devono essere date con molta cautela e in modo tale da non allarmare eccessivamente i pazienti.

I problemi

In generale le emergenze domiciliari possono essere distinte in motorie (argomento trattato in un'altra sezione) o non motorie. Queste ultime a loro volta possono essere distinte in condizioni legate direttamente alla malattia, secondarie ai farmaci, oppure dovute a malattie concomitanti. Alcune emergenze domiciliari vengono risolte necessariamente al Pronto Soccorso. In accordo ad alcuni studi, seppur pochi, che hanno valutato le ragioni di ricovero in PS nei pazienti parkinsoniani, emerge che nel 30% dei casi questi sono dovuti a traumi (frattura di femore, trauma cranico, problemi con protesi d'anca), nel 30% dei casi a problemi cardiovascolari

(alterazioni della pressione arteriosa, lipotimia-sincope, insufficienza cardiaca, TIA, IMA, aritmie), nel 25% dei casi a malattie "internistiche" (insufficienza respiratoria, neoplasie, dolori addominali, anemia, infezioni), e solo nel 9% dei casi ad aspetti specifici della malattia (peggioramento brusco dei sintomi motori, acinesia acuta, emergenza di gravi movimenti involontari, stati confusionali ecc.). Una buona parte delle altre "emergenze" dei pazienti parkinsoniani sarebbero in realtà probabilmente gestibili a livello domiciliare, soprattutto se l'organizzazione dei servizi e le possibilità di comunicazione fossero migliori.

Si riportano qui alcuni esempi di esperienze dirette di chiamate "urgenti" di pazienti parkinsoniani seguiti personalmente in ambulatorio:

Caso 1: Esordio improvviso di allucinazioni, tipiche (animali, persone familiari o meno), durante le ore notturne con sconvolgimento del riposo per tutti i familiari e viva preoccupazione.

Caso 2: Il paziente manifesta idee persecutorie nei confronti dei vicini, chiude le finestre, non vuole fare uscire la moglie, teme per i suoi risparmi, non si fida. In entrambi questi casi né i familiari né il paziente erano mai stati avvertiti della possibilità dell'insorgenza di tali complicazioni, che vengono pertanto vissute in modo drammatico. Le richieste dei familiari sono: cosa significa? cosa possiamo fare? come dobbiamo interagire con il paziente in quei momenti? dobbiamo assecondarlo, oppure cercare di convincerlo che ciò che vede e prova non è reale? A queste domande non è sempre facile dare una risposta basata su linee guida consolidate. Tuttavia, è necessario soffermarsi su alcuni aspetti di carattere generale: controllare la presenza di eventuali fattori scatenanti (ad esempio, infezioni, aspetti dismetabolici, disidratazione, ritenzione urinaria), semplificare la terapia antiparkinsoniana (ridurre-sospendere anticolinergici, amantadina, DA agonisti, MAO-B e COMT inibitori, ridurre levodopa), usare clozapina o quetiapina ma, ovviamente, solo dopo aver visitato il paziente.

Caso 3: Da alcuni giorni il paziente si sente debole, avverte sensazioni di capogiro e di astenia intensa soprattutto quando si alza in piedi e, in una occasione, ha perso coscienza riprendendosi prontamente. Si è aggravata verosimilmente l'ipotensione ortostatica che era stata segnalata nell'ultima visita. Si consiglia di misurare la PA nella condizione clinostatica ed ortostatica e poi riferire l'esito. Ci viene confermato che in posizione distesa il paziente ha 130/80, in posizione eretta la PA scende a 80/60. Chiediamo se il paziente ha assunto qualche nuovo farmaco e, in effetti, pochi giorni prima, l'urologo aveva iniziato un trattamento con alfa-litici. I suggerimenti di carattere generale consistono nell'evitare i noti fattori aggravanti l'ipotensione ortostatica, quali i pasti troppo copiosi, la caffeina alla sera, l'alcool, l'esposizione ad ambienti troppo caldi, la disidratazione e, ovviamente, la sospensione di quei farmaci che possono causare ipotensione. Inoltre può essere utile aumentare il sale nella dieta, dormire con il capo sollevato di 30°, usare le calze elastiche, fare esercizi fisici che

favoriscano il controllo pressorio, mettere il paziente a conoscenza dei rischi della ipotensione postprandiale, ed in caso di ulteriori problemi prescrivere la midodrina.

- Caso 4: La paziente, con una lunga storia di malattia ma ancora ben controllata, subisce una caduta mentre era da sola in casa. In ospedale viene riscontrata una frattura del bacino che richiede solo riposo, ma la paziente ha notevoli movimenti involontari. I colleghi dell'ospedale, nel quale non è disponibile un neurologo, ci chiamano per un consiglio terapeutico. Ovviamente si suggerisce di ridurre/semplificare la terapia dopaminergica.
- Caso 5: Il paziente presenta l'insorgenza acuta di ritenzione urinaria. Non ha febbre, non è confuso. Dopo il passaggio obbligato al pronto soccorso per un cateterismo, gli verranno consigliati accertamenti per valutare la presenza di danno d'organo.
- Caso 6: Da due giorni la paziente ha ripetuti episodi di dolore e gonfiore addominale. Il medico di famiglia non riscontra la presenza di problemi particolari, ma non sa determinarne la causa.
- Caso 7: Comparsa di difficoltà respiratorie, non presenti in maniera continua durante il giorno. Chiediamo in entrambi i casi se i disturbi si manifestino in alcuni momenti particolari della giornata. Questa semplice domanda permette di risolvere il problema, infatti sia gli episodi dolorosi che le difficoltà respiratorie avvengono in corrispondenza della fase di fine dose. Si tratta verosimilmente di sintomi appartenenti all'ampio spettro delle fluttuazioni non motorie e consigliamo un aggiustamento delle dosi di levodopa onde ridurre la frequenza e la gravità delle fasi off (ovviamente andranno poi escluse cause d'organo nel caso che questa semplice procedura non sortisca l'effetto voluto).
- Caso 8: Paziente con storia di lunga durata di malattia, con fluttuazioni motorie e lievi discinesie, nell'ultima visita di controllo gli è stato suggerito l'inserimento di un inibitore enzimatico MAO-B per migliorare la copertura terapeutica. Immediatamente dopo l'assunzione della nuova terapia, il paziente sviluppa gravi discinesie, difficoltà respiratorie, profusa sudorazione. Il paziente non era stato ben informato sulla possibilità dell'insorgenza di queste complicanze, in occasione della visita. I familiari sospendono autonomamente il nuovo farmaco, con risoluzione del problema.
- Caso 9: Si riceve una telefonata dalla moglie di un paziente affetto da malattia di Parkinson ad esordio giovanile, con 15 anni circa di storia clinica, in buon controllo farmacologico. Si tratta di una persona molto attiva, piena di iniziative e con molti hobbies (motociclette d'epoca, computer). In accordo a quanto riferito dalla moglie, il paziente non dorme e non mangia da circa due giorni perchè impegnato continuamente nella pulizia e messa a punto

di una moto d'epoca che tiene nel proprio garage. Il quadro ci viene descritto con preoccupazione, proprio perché apparentemente il paziente non ha coscienza della anomalia del proprio comportamento. Probabilmente si tratta di una presentazione acuta di un disturbo del controllo degli impulsi. È molto difficile intervenire in un caso come questo, e l'unica possibilità è tentare di entrare in contatto rapidamente con il paziente. Nel frattempo, si raccomanda di assicurarsi che il paziente non assuma dosi in eccesso rispetto a quanto prescritto.

In molti altri casi le richieste di un intervento "domiciliare", ossia non programmato, rivestono aspetti che non esigono necessariamente l'assistenza del neurologo curante, ma potrebbero essere gestite con molta più semplicità. Il fatto che si cerchi sempre una conferma da parte del neurologo o *parkinsonologo* è, tuttavia, significativo e permette di fare alcune osservazioni: il punto di riferimento è sempre il neurologo, nonostante ci siano difficoltà pratiche, magari banali; ad esempio, non è infrequente che non vi sia disponibilità di un farmaco nelle farmacie o che il farmacista consegni al paziente un tipo di preparazione non corrispondente alla prescrizione (esempio, anziché levodopa a rilascio immediato, levodopa a rilascio controllato); spesso il paziente ed i familiari non si "fidano" delle risposte del medico di famiglia; inoltre, tendono a fare risalire alla malattia di Parkinson anche una serie di sintomi aspecifici ma frequenti nella popolazione generale quali cefalea, dolore lombare irradiato o meno, febbre, ed anche la prescrizione di altri farmaci per patologie concomitanti, rendono il paziente ansioso ed impaurito del fatto che stia accadendo qualcosa di nuovo nel decorso della sua malattia.

In generale emerge da queste note che alcuni dei problemi fondamentali che si riscontrano nella gestione dei pazienti potrebbero essere risolti, o per lo meno attenuati, con una migliore informazione sia dei pazienti che dei medici di famiglia. Una buona organizzazione assistenziale, magari con la disponibilità di personale non medico in grado, tuttavia, di dare semplici indicazioni sulle procedure da effettuare in determinate condizioni, potrebbe essere d'aiuto nella risoluzione di molti dei problemi quotidiani e di ridurre anche il carico assistenziale e gli accessi ai dipartimenti di emergenza.