



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI
SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE
BIOMEDICHE

Direttore della Scuola: Prof. Franca Deriu

INDIRIZZO IN NEUROSCIENZE

Responsabile di Indirizzo: Prof. Maria Speranza Desole

XXVII CICLO

**DISTURBO DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI E SINDROME DA
DISREGOLAZIONE DOPAMINERGICA NELLA MALATTIA DI
PARKINSON ASSOCIATA A MUTAZIONI DEL GENE PARKINA O
GLUCOCEREBROSIDASI**

Direttore:

Prof. Franca Deriu

Tutor:

Dr. Maria Rita Piras

Cotutors:

Prof. Alberto Albanese

Dr. Antonio Emanuele Elia

Tesi di dottorato di:

Dr. Caterina Francesca Bagella

Anno Accademico 2012 - 2013

INDICE

INTRODUZIONE	3
I disturbi comportamentali nella malattia di Parkinson	3
<i>Disturbi del controllo degli impulsi</i>	6
<i>Epidemiologia degli ICDs nella Malattia di Parkinson</i>	7
<i>Ruolo dei neurotrasmettitori e delle regioni cerebrali nei ICDs</i>	10
<i>Perché i pazienti con MP hanno un aumentato rischio di ICDs</i>	11
<i>Profilo cognitivo nei pazienti affetti da MP con ICDs</i>	13
<i>Valutazione e diagnosi</i>	15
<i>QUIP rating scale</i>	17
<i>Fattori di rischio</i>	20
I parkinsonismi monogenici	22
<i>Sintomi cognitivi e comportamentali nella MP di origine genetica</i>	30
STUDIO SPERIMENTALE	32
Obiettivi dello studio	32
Metodi di ricerca e procedure	33
Risultati	38
<i>Pazienti inclusi (dati demografici)</i>	38
<i>Frequenza dei disturbi comportamentali</i>	42
<i>Misura dei sintomi comportamentali</i>	44
<i>Profilo cognitivo e sintomi psichiatrici</i>	46
Discussione	48
BIBLIOGRAFIA	53

INTRODUZIONE

I disturbi comportamentali nella malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson (MP) è la seconda malattia neurodegenerativa più comune dopo la Malattia di Alzheimer e la sua prevalenza aumenta con l'età: da circa l' 1% nella popolazione di età superiore ai 60 anni a circa il 4% oltre gli 85 anni (1). La MP è definita clinicamente in modo non univoco, secondo specifici criteri (2;3). A causa dei cambiamenti demografici e dell'aumento dell' aspettativa di vita la prevalenza della MP aumenterà ulteriormente nelle prossime decadi in assenza di interventi preventivi o di cure. In aggiunta all'età e al genere (4), fattori ambientali, come pesticidi o fumo di sigaretta e caffè sono stati identificati nell'influenzare il rischio di MP (5).

La MP è considerata ad eziologia multifattoriale. Si ritiene che fattori di rischio genetici ed ambientali condizionino il rischio di manifestare sintomi parkinsoniani nella vita di un individuo. Tuttavia, i fattori determinanti per l' esordio della malattia possono essere diversi da quelli coinvolti nella sua progressione. Attualmente una causa genetica di MP è stata descritta solo in poche famiglie, mentre nella maggioranza degli individui affetti la eziologia è ignota (MP idiopatica). La percentuale di pazienti con diagnosi genetica diventa tuttavia significativamente più alta quanto più l' esordio della malattia è in giovane età.

La MP è definita ad esordio precoce se l' età d' esordio è inferiore ai 50 anni di età. La percentuale d'incidenza di MP ad esordio precoce è stimata intorno

a 3 casi ogni 100 000 persone per anno. I parkinsonismi a esordio precoce sono stati ulteriormente suddivisi in MP infantile (esordio prima dei 21 anni) e MP giovanile (esordio dopo i 21 anni). La MP a esordio infantile è molto rara, sembra essere più comune in Giappone rispetto al resto del mondo; questo dato può essere dovuto all' elevato tasso di matrimonio tra consanguinei e giustifica come la MP giovanile sia più comunemente associata a trasmissione autosomica recessiva.

Il ruolo dei fattori genetici nello sviluppo della MP è stato particolarmente approfondito nel corso degli ultimi 15 anni con la successiva identificazione di 16 loci codificati secondo la sigla "PARK", tra i quali sono stati identificati ad oggi 10 geni le cui mutazioni sono associate allo sviluppo di parkinsonismo (tabella 1) (6). Tali geni sono considerati come causa unica di sviluppo di parkinsonismo nel singolo paziente, definendo così le categorie nosologiche dei parkinsonismi monogenici. Al contrario sono inoltre stati identificati numerosi loci e geni che sono ad oggi considerati solo come fattori di rischio genetico, scoperti in studi di studio di associazione genome-wide (7).

I disturbi del controllo degli impulsi (ICDs), quali il gioco d'azzardo, lo shopping compulsivo, l'ipersessualità, l'iperfagia, rappresentano una complicanza sempre più seria ed in crescente aumento della terapia dopaminergica sostitutiva nella malattia di Parkinson. Vi sono altri comportamenti impulsivi-compulsivi che sono stati attribuiti ai farmaci dopaminergici; questi includono il collezionismo (comportamenti stereotipati, ripetitivi, privi di obiettivo) e la sindrome da disregolazione dopaminergica

(DDS); gli ICDs sono stati maggiormente attribuiti all'uso di dopaminoagonisti (DAs), in particolare a dosaggi elevati; per contro, la DDS è associata in primo luogo a farmaci dopaminergici con azione più breve e potenza più elevata come l'apomorfina e la levodopa (8).

I fattori di rischio per lo sviluppo dei disturbi del comportamento possono includere il sesso maschile, l'età più giovane, l'età più precoce all'esordio della MP, una storia di ICD(s) prima dell'esordio della MP, una storia personale o familiare di abuso di sostanze, una storia personale di disturbo bipolare, problemi di gioco d'azzardo, e tratti impulsivi di personalità.

Il primo intervento terapeutico necessario per trattare gli ICDs nella MP è la sospensione dei farmaci dopaminoagonisti. Non tutti i pazienti possono però tollerare tale sospensione a causa del peggioramento dei sintomi motori e/o della sindrome da sospensione dei dopaminoagonisti (una importante sindrome da sospensione farmacologica simile a quella degli altri psicostimolanti). Mentre i farmaci psichiatrici sono frequentemente utilizzati per il trattamento degli ICDs nella popolazione generale, non vi è nessuna evidenza empirica che suggerisce la loro efficacia nella malattia di Parkinson.

Data la scarsità di opzioni dei trattamenti e le potenziali serie conseguenze degli ICDs nella MP, è fondamentale che i pazienti siano strettamente monitorati per riconoscere la eventuale comparsa di questi disturbi. E' inoltre importante valutare la tollerabilità dei farmaci dopaminergici in ogni paziente con MP e considerare la comorbidità per altre patologie che possono aumentare il rischio di ICDs (8).

Disturbi del controllo degli impulsi

I disturbi del controllo degli impulsi (ICDs) sono definiti come comportamenti che vengono svolti in maniera ripetitiva, eccessiva e compulsiva e interferiscono nella vita quotidiana fino a rappresentare un fattore che limita e condiziona il paziente nella sua normale funzionalità. Gli ICDs sono stati definiti come dipendenze “comportamentali” per le loro similitudini con la dipendenza da farmaci, con i quali condividono molti dei fattori di rischio, caratteristiche cliniche, profili cognitivi, substrati neurobiologici, e approcci terapeutici (9;10).

In questi anni c'è stata un'evidenza e una consapevolezza crescente che gli ICDs, inclusi il gioco d'azzardo compulsivo e patologico, lo shopping compulsivo, e i comportamenti sessuali e dell'alimentazione, possano verificarsi come una complicanza comportamentale della terapia dopaminergica sostitutiva nella malattia di Parkinson (11). Tra questi disturbi, solo il gioco d'azzardo è incluso come un ICD nel Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). Per convenienza tuttavia il termine ICD è stato ampiamente utilizzato per comprendere i quattro più importanti ICDs che si esprimono nei pazienti affetti da MP.

Altri comportamenti impulsivi-compulsivi sono stati associati all'uso di terapia dopaminergica sostitutiva nella MP. Uno di questi è rappresentato dalla DDS (in passato definita come disregolazione edonica omeostatica) (12): una condizione di dipendenza farmacologica caratterizzata dall'assunzione in maniera autonoma e compulsiva di farmaci dopaminergici, che si manifesta

soprattutto in relazione all'assunzione di levodopa e di dopaminoagonisti ad elevata potenza e breve durata d'azione (come per esempio l'apomorfina sottocutanea).

Sono stati identificati inoltre diversi comportamenti strettamente correlati alla MP: 1) collezionismo – comportamenti ripetitivi, senza scopo caratterizzati da un'intensa preoccupazione nei confronti di specifici elementi o attività (per esempio raccogliere, organizzare o mettere da parte oggetti) (13); 2) hobbismo – simile al collezionismo, ma caratterizzato da comportamenti ripetitivi di maggiore complessità (per esempio l'esercizio eccessivo o l'uso di internet); 3) camminare senza meta – consistente nel camminare in maniera eccessiva e senza scopo, e 4) accumulo – il mettere da parte senza mai eliminarli un gran numero di piccoli oggetti di poco o nessun valore, i quali in alcuni casi possono portare a condizioni igieniche e sanitarie non sicure dell'ambiente in cui vive (14).

Epidemiologia degli ICDs nella Malattia di Parkinson

Uno dei primi studi degli ICDs nella MP è stato svolto da Driver-Dunckley et al. (15), il quale identificava 9 pazienti (0,5% del campione) in cui il gioco d'azzardo era stato ben documentato nelle cartelle cliniche.

Successivamente, studi più grandi di disegno *cross-sectional* su pazienti affetti da MP che usavano scale apposite per valutare gli ICDs hanno riportato una prevalenza di 1,7-7,0% per il gioco d'azzardo, 2,0-4,0% per i comportamenti sessuali compulsivi, e 0,4-3,0% per lo shopping compulsivo

(16). Inoltre, l'assunzione compulsiva di cibo è stata riportata nei pazienti con MP, ma la sua prevalenza non è stata calcolata (12;17).

Nello studio DOMINION (18), sono state utilizzate un'intervista semi-strutturata e scale e criteri diagnostici per definire la frequenza dei quattro principali disturbi del comportamento in 3090 pazienti affetti da MP ed in terapia. Questi pazienti provenivano da 46 centri dei disturbi del movimento negli Stati Uniti e nel Canada. Uno o più ICDs sono stati identificati nel 13,6% dei pazienti (gioco d'azzardo nel 5,0%, comportamenti sessuali compulsivi nel 3,5%, shopping compulsivo nel 5,7%, e disturbi del comportamento alimentare nel 4,3%); il 3,9% dei partecipanti hanno presentato 2 o più ICDs. Simili prevalenze sono state trovate anche in un grande studio asiatico (19).

Sia gli studi su serie di pazienti che quelli *cross-sectional* hanno suggerito un'associazione tra l'uso di terapia dopaminergica sostitutiva e farmaci dopaminoagonisti con lo sviluppo di ICDs nella MP. Nello studio DOMINION, gli ICDs erano più comuni nei pazienti trattati con dopaminoagonisti (17,1%) rispetto ai pazienti che non assumevano tali farmaci (6,9%). Il trattamento con dopaminoagonisti nella MP esponeva a un rischio da 2 a 3,5 volte superiore di avere un ICD. La prevalenza degli ICDs era confrontabile nei soggetti trattati con pramipexolo e ropinirolo, i due farmaci dopaminoagonisti più usati (17,7% e 15,5%, rispettivamente). L'utilizzo di levodopa, specialmente a dosaggi elevati, e dell'amantadina erano anch'essi associati agli ICDs in questo studio, ma meno rispetto ai dopaminoagonisti.

Variabili aggiuntive associate con gli ICDs sono state identificate in vari studi: una storia personale o familiare di alcolismo o gioco d'azzardo, tratti della personalità di ricerca di cose nuove, la giovane età, il sesso maschile, l'età di esordio precoce della MP, il non esser sposato, e il fumo di sigarette (11;18). Nello studio DOMINION, un'altra correlazione che è stata identificata era la posizione geografica, ovvero il riscontro di maggiore frequenza di ICDs negli Stati Uniti rispetto al Canada, suggerendo un ruolo dei fattori ambientali per lo sviluppo degli ICDs nella MP.

Mentre la frequenza totale degli ICDs era simile tra uomini e donne, vi erano notevoli differenze tra i sessi nella frequenza di specifici ICDs. I comportamenti sessuali compulsivi, per esempio, prevalevano negli uomini; al contrario, lo shopping compulsivo e i disturbi alimentari erano prevalenti nelle donne.

La sindrome da disregolazione dopaminergica ed altri comportamenti impulsivi-compulsivi nella MP sono stati meno studiati rispetto agli ICDs. Mentre la DDS è stata strettamente associata con l'uso di farmaci dopaminoagonisti ad alta potenza e di breve emivita come la levodopa e l'apomorfina, la relazione tra collezionismo e specifici farmaci dopaminergici rimane non chiara. Alcuni studi hanno suggerito che il collezionismo è più strettamente legato all'uso di levodopa (12), in un recente studio prospettico di pazienti affetti da MP trattati con dopaminoagonisti è stato documentato che il collezionismo era presente in due terzi dei soggetti con ICDs rispetto a nessuno dei soggetti senza ICDs; tuttavia, i comportamenti da collezionismo andavano in remissione in tutti i soggetti che sospendevano la terapia

dopaminergica, in metà di loro se veniva ridotto il dosaggio dei DA, e in nessuno se rimaneva invariato il dosaggio dei DA. Questi riscontri suggeriscono che il collezionismo, come gli ICDs, può essere più strettamente dovuto ai DA rispetto alla levodopa, ed anche che gli ICDs e il collezionismo possono condividere gli stessi substrati biologici.

Vi è stata una limitata ricerca che ha esaminato la frequenza degli ICDs nei pazienti de novo, non trattati, o nei pazienti con MP versus altre popolazioni. Un recente studio ha trovato che la prevalenza complessiva degli ICDs nei pazienti con nuova diagnosi, *naive* rispetto alla terapia farmacologica, era simile a quella della popolazione generale. I pochi studi eseguiti finora suggeriscono che gli ICDs possono essere più comuni, complessivamente, nei pazienti con MP trattati rispetto alla popolazione generale o rispetto ai controlli sani (20), sebbene un recente studio suggerisca il contrario (21).

Ruolo dei neurotrasmettitori e delle regioni cerebrali nei disturbi impulsivi-compulsivi

La dopamina gioca un ruolo cruciale nella mediazione della ricompensa e nei comportamenti di rinforzo, in particolare nell'ambito dei circuiti meso-cortico- limbici. Le regioni cerebrali maggiormente coinvolte nello sviluppo degli ICDs includono: 1) le regioni ventro-mediale e orbito-frontale della corteccia prefrontale, che sono coinvolte nella pianificazione e nella decisione; 2) lo striato ventrale (specialmente il nucleo accumbens), che è cruciale nel sistema della ricompensa; e 3) l'amigdala, che è coinvolta nelle risposte

condizionate e nei processi emotivi. Alterazioni nella circuitria cortico-striato-talamo-corticale contribuiscono allo sviluppo degli ICDs, con proiezioni che coinvolgono le componenti più ventrali dello striato (incluso il nucleo accumbens) più implicate nello stimolo e nell'impulsività, e quelle dello striato dorsale più implicate nelle abitudini motorie e nella compulsività (16;22;23).

Perché i pazienti con MP hanno un aumentato rischio di sviluppare disturbi del controllo degli impulsi

Ci sono importanti spiegazioni plausibili per una possibile associazione tra la terapia dopaminergica sostitutiva e gli ICDs nella MP. In primo luogo, la MP porta a perdita dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra, risultando in un deficit progressivo di dopamina (24). In secondo luogo, i pazienti con MP comunemente mostrano un deficit delle funzioni esecutive (25), inclusa la capacità di inibizione di una risposta; questi deficit sono stati messi in relazione alla degenerazione dei tratti fronto-striatali secondari alla perdita cellulare all'interno della substantia nigra (26;27). In terzo luogo, i pazienti che hanno appena ricevuto una diagnosi di MP e non sono trattati mostrano una capacità di apprendimento dei "meccanismi di punizione" conservata e una compromessa capacità di apprendimento dei "meccanismi di gratificazione" rispetto ai controlli sani (28). Infine, in confronto con la levodopa, la maggior parte dei dopaminoagonisti determinano una attivazione recettoriale dopaminergica striatale con più alta attività sui D3 (più elevata proporzione D3:D2 e D3:D1) (29). I recettori dopaminergici D3

sono concentrati nelle aree limbiche, incluso lo striato ventrale, dove giocano un ruolo nei circuiti mesolimbici di ricompensa/dipendenza (30). Al contrario, i recettori D1 e D2 sono prevalentemente espressi nello striato dorsale, dove facilitano la funzione motoria ed altri aspetti del funzionamento cognitivo attraverso la via nigrostriatale dopaminergica. Così, i farmaci dopaminoagonisti più comunemente usati potrebbero attivare in maniera sproporzionata i meccanismi limbici rispetto a quelli motori. Recenti studi di neuroscienze cognitive nei pazienti con MP hanno confrontato la differente neurodegenerazione dello striato nella MP all'esordio o moderata, e hanno visto un maggior coinvolgimento dello striato dorsale rispetto allo striato ventrale (31;32).

E' stato proposto che nella MP lieve, la stimolazione indotta dalla terapia dopaminergica sostitutiva dei recettori relativamente integri dello striato ventrale sia associata con diminuite prestazioni delle funzioni cognitive che dipendono dall'attivazione dello striato ventrale (ipotesi dell' "overdose dopaminergica"). In questo modo è possibile che l'eccessiva, mirata stimolazione con dopamina dei recettori integri dello striato ventrale nella MP all'esordio o moderata determini un' "overdose" della circuiteria ventrostriatale-corticale, e si esprima con ICDs e altri comportamenti impulsivi-compulsivi.

Questi comportamenti, in maniera simile a quelli che si verificano nei disturbi da dipendenza nella popolazione generale, possono inizialmente essere mantenuti da sentimenti piacevoli indotti dalle attività, ma sono col tempo

vissuti come non piacevoli, anche incontrollabili e infine possono portare ad una completa alterazione della funzionalità del paziente (8;33).

Profilo cognitivo nei pazienti affetti da MP con disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti affetti da MP con ICDs, valutati attraverso batterie neuropsicologiche standard, hanno dimostrato un'alterazione in diversi domini cognitivi, incluse le capacità del lobo frontale e l'organizzazione spaziale, confrontati con i pazienti con MP che non presentavano ICDs (tabella1).

Al contrario, uno studio non riportava nessuna differenza tra i gruppi utilizzando come scala lo Stroop test (un test di risposta dell'inibizione) sia quando i pazienti erano in ON sia quando erano in OFF (34).

Tabella 1 Studi disponibili che hanno valutato il profilo neuropsicologico dei pazienti affetti da MP con ICDs adattata da Weintraub et al. 2013 (8).

Studio	Popolazione	Metodologia	Risultato principale
Voon et al. 2007	PD-PG, PD-C	case-control study	PD-ICD>PD-C: ↑ novelty seeking and impaired planning
Santangelo et al. 2009	PD-PG, PD-C	matched	PD-PG>PD-C: ↑ impairment on FAB
Djamshidian et al. 2010	PD-ICD, PD-C, HC		PD-ICDs>PD-C: ↑ worse working memory, ↑ positive feedback learning in off state
Voon et al. 2010	PD-ICD, PD-C, HC		PD-ICDs>PD-C: on DA ↑ impulsive choice, altered reaction time, ↑ working memory impairments
Voon et al. 2010	PD-ICD, PD-C, HC	Neuropsychology + BOLD fMRI	PD-ICD>PD-C: ↑ gain learning on DA
Housden et al. 2010	PD-ICD, PD-C, HC		PD-ICDs>PD-C: ↑ delay discounting, ↓ stimulus-reward learning
Rossi et al. 2010	PD-PG, PD-C	matched	PD-PG>PD-C: ↑ impairment on IGT
Vitale et al. 2011	PD-ICD, PD-C	matched on age and education	ICD patients impaired on spatial-planning and set-shifting tasks
Djamshidian et al. 2011	PD-ICB, PD-C, HC	HC age matched	no difference between ICB and non-ICB PD patients
Claassen et al. 2011	PD-ICD, PD-C		DA increased risk taking in ICD patients only

Abbreviazioni: PD-C = PD control subjects (without ICDs); FAB = Frontal Assessment Battery; HC = healthy controls; ICB = range of impulse control behaviors; IGT = Iowa Gambling Task.

Valutazione e diagnosi

Nella MP i sintomi psichiatrici sono frequenti e spesso sono associati a numerosi eventi avversi, per questo è importante che nella pratica clinica i pazienti siano strettamente monitorati ed i possibili effetti collaterali dei farmaci dopaminoagonisti siano attentamente indagati.

I disturbi del controllo degli impulsi (ICDs) (inclusi il gioco d'azzardo, lo shopping compulsivo, l'ipersessualità, e l'iperfagia) ed i comportamenti correlati (inclusi l'hobbismo, il collezionismo e la sindrome da disregolazione dopaminergica) sono relativamente frequenti nei pazienti con MP. Un recente grande studio ha trovato che gli ICDs si verificano approssimativamente nel 15% dei pazienti con MP, tuttavia in questo studio non sono stati valutati i comportamenti correlati (18).

Gli ICDs possono portare a una significativa alterazione nel profilo psicosociale, nelle relazioni interpersonali, nella salute fisica, e nella qualità di vita. I pazienti ed i *caregivers* poco informati possono non segnalare tali comportamenti al medico curante, talvolta anche a causa di imbarazzo o pudore, non sospettando una associazione con il trattamento dei farmaci dopaminoagonisti, o non mettendo in relazione la cessazione del comportamento patologico con una interruzione di terapia. Di fatto, vi è evidenza di una sottostima nell'identificazione degli ICDs.

Attualmente vi sono limitate opzioni nella valutazione degli ICDs e dei comportamenti correlati nella MP. Criteri diagnostici certi esistono solo per il gioco d'azzardo patologico e sono contenuti nel DSM-IV-TR.

Esistono alcuni strumenti di valutazione e misura di questi disturbi. Il Minnesota impulsive disorders interview (MIDI) è una scala di valutazione globale che include domande relative al gioco d'azzardo patologico, lo shopping compulsivo, e l'ipersessualità (35). Tuttavia, non risponde ai criteri diagnostici previsti nel DSM-IV-TR e non ha istruzioni chiare su come debba essere somministrata. Altri strumenti di misura dei disturbi del comportamento nella MP includono la scala South Oaks del gioco d'azzardo (SOGS) (36), e altre scale specifiche per lo shopping compulsivo, l'ipersessualità e il punding (37). Tuttavia, pochi studi sono disponibili sul corretto uso delle scale cliniche per la valutazione dell' ICD e dei sintomi correlati nei pazienti con MP.

Recentemente uno strumento di screening per gli ICD e i comportamenti correlati chiamato Questionario per i Disordini impulsivo - compulsivi nella malattia di Parkinson (QUIP) è stato sviluppato e validato per valutare ICD e comportamenti affini (38). Tale questionario è stato pensato come strumento di screening e non valuta la gravità di questi comportamenti. Pertanto per misurare la gravità dei disturbi e definire dei punteggi soglia che indichino i disturbi clinicamente rilevanti, il QUIP è stato completato con la creazione della scala clinica del Questionario per il Disturbo impulsivo - compulsivo nella MP (QUIP rating scale, QUIP-RS) (39).

QUIP rating scale

La scala QUIP-RS fornisce uno strumento in grado di misurare la gravità dei disturbi del comportamento e costituisce anche un valido strumento per monitorarne l'evoluzione nel tempo (figura 1).

Si tratta di un questionario articolato in 7 domande mirate ai principali disturbi del comportamento (gioco d'azzardo, shopping compulsivo, ipersessualità, hobbyismo, iterazione di attività semplici/punding, assunzione compulsiva di terapia dopaminergica) che sono formulate in merito a 4 aspetti fondamentali: a) ideazione prevalente orientata sul disturbo del comportamento, b) desiderio e pulsione verso il comportamento patologico, c) incapacità di inibire il comportamento patologico, d) attuazione di comportamenti anomali mirati alla realizzazione della condotta compulsiva.

Attraverso la validazione della QUIP-RS in un'ampia serie di pazienti (39) è stato possibile identificare i punteggi soglia (*cutoff points*) al di sopra dei quali un determinato disturbo deve essere considerato clinicamente rilevante (tabella 2). Tuttavia tali punteggi sono stati calcolati solo in merito agli ICD e non è disponibile un chiaro punteggio soglia in merito alla disregolazione dopaminergica.

Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease - Rating Scale (QUIP-RS)

Reported by: _____ Patient _____ Informant _____ Patient and Informant

Patient / Subject: _____

Date: _____

1. How much do you think about the following behaviors (such as having trouble keeping thoughts out of your mind or feeling guilty)?

Gambling?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Sex?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Buying?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Eating?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Performing tasks or hobbies?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Repeating simple activities?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Taking your PD medications?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)

2. Do you have urges or desires for the following behaviors that you feel are excessive or cause you distress (including becoming restless or irritable when unable to participate in them)?

Gambling?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Sex?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Buying?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Eating?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Performing tasks or hobbies?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Repeating simple activities?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Taking your PD medications?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)

3. Do you have difficulty controlling the following behaviors (such as increasing them over time, or having trouble cutting down or stopping them)?

Gambling?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Sex?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Buying?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Eating?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Performing tasks or hobbies?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Repeating simple activities?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Taking your PD medications?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)

4. Do you engage in activities specifically to continue the following behaviors (such as hiding what you are doing, lying, hoarding things, borrowing from others, accumulating debt, stealing, or being involved in illegal acts)?

Gambling?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Sex?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Buying?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Eating?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Performing tasks or hobbies?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Repeating simple activities?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)
Taking your PD medications?	Never(0)	Rarely(1)	Sometimes(2)	Often(3)	Very often(4)

Figura 1. Scala di valutazione dei disturbi del controllo degli impulsi e dei comportamenti correlati (QUIP-RS) (39).

Tabella 2. Punteggi soglia (*cutoff points*) calcolati per i diversi tipi di disturbo del controllo degli impulsi, al di sopra dei quali il disturbo è considerato clinicamente rilevante (39).

	CUT-OFF	RANGE
Gioco d'azzardo patologico	≥ 6	0-16
Ipersessualità	≥ 8	0-16
Shopping compulsivo	≥ 8	0-16
Alimentazione compulsiva	≥ 7	0-16
Hobbismo/punding	≥ 7	0-32
Uso compulsivo di farmaci dopaminergici	?	0-16
Totale ICD	≥ 10	0-64
Totale QUIP-RS	?	0-112

Fattori di rischio

I fattori di rischio per i disturbi del controllo degli impulsi sono stati valutati in alcuni studi, tra cui lo studio più ampio finora svolto è lo studio DOMINION condotto da Weintraub et al. nel 2010 (18).

In questo studio sono stati valutati 3090 pazienti. I fattori di rischio identificati sono rappresentati da un'età più giovane, il sesso maschile, un'età più giovane all'esordio della MP, un livello culturale più elevato, lo stato sociale (l'essere non sposati predispone di più ai disturbi), l'abitudine al fumo, una storia personale di disturbo bipolare e tratti impulsivi di personalità. E' stato inoltre definito un ruolo dell'area geografica di residenza: i pazienti residenti negli Stati Uniti avevano un rischio più alto rispetto a chi viveva in Canada. Questa osservazione ha suggerito un ruolo di fattori ambientali sconosciuti nella comparsa degli ICDs.

Tra i fattori di rischio identificati, lo studio DOMINION ha per la prima volta suggerito anche la possibilità di un ruolo di fattori genetici nel determinare i disturbi comportamentali nella MP. In particolare in questo studio è stata evidenziata la maggiore frequenza di ICD nei gruppi di pazienti con una storia familiare di gioco d'azzardo (nel passato o attuale). Inoltre la presenza nell'anamnesi familiare di individui con storia di abuso di sostanze era associata ad un maggior rischio di sviluppare ICD.

Tali riscontri hanno sottolineato l'importanza dei fattori genetici nel determinare il rischio di ICDs o DDS nella MP. Negli ultimi anni l'identificazione di forme familiari ha rivelato l'importanza di fattori genetici

nella MP, e ha consentito di identificare e clonare diversi geni che causano forme ereditarie della malattia. La caratterizzazione clinica dei parkinsonismi monogenici ha portato all'identificazione di nuove entità nosologiche spesso caratterizzate da caratteristiche cliniche peculiari (esordio giovanile, segni distonici, sintomi non motori). Le principali forme genetiche di MP sono descritte nei paragrafi seguenti.

I parkinsonismi monogenici

Nell'ultimo decennio la ricerca ha portato all'identificazione di numerosi geni mendeliani responsabili di MP a trasmissione autosomica dominante ed autosomica recessiva, oltre a numerosi geni e loci di 'suscettibilità' allo sviluppo della malattia (40). Queste scoperte hanno rivoluzionato l'approccio al paziente con MP, rappresentando da una parte un enorme passo avanti nella comprensione dei meccanismi patogenetici della neurodegenerazione aprendo nuove prospettive terapeutiche e neuroprotettive, e dall'altra fornendo utili strumenti per la consulenza genetica e la diagnosi molecolare nei casi familiari (e sporadici) di MP (tabella 3).

Queste ricerche hanno posto il problema del ruolo svolto da diversi geni, e dalla loro interazione, nella fenomenologia della forma comune della MP. È evidente che i geni finora identificati non sono responsabili di un numero ristretto di casi clinici, ma non è ancora chiaro quale aspetto clinico della malattia consenta di orientare la diagnosi verso le diverse forme genetiche. Alcuni aspetti semeiologici possono orientare la diagnosi; ad esempio, le forme parkinsoniane da gene parkina sono frequentemente associate ad accentuazione dei riflessi osteotendinei ed alla comparsa di distonia (41). In generale, però, non esistono correlati chiari sul rapporto genotipo-fenotipo nelle diverse forme di MP. Pertanto la diagnosi genetica della MP si ottiene attualmente cercando prima le mutazioni genetiche più frequentemente associate ad un dato fenotipo parkinsoniano ed in seguito (nel caso di mancata diagnosi) richiedendo anche test genetici per le mutazioni più rare. La identificazione di correlati tra fenotipo (clinico) e genotipo (molecolare) può consentire di identificare protocolli diagnostici condivisi e limitare il

numero di test genetici richiesti a quelli compatibili con l'osservazione clinica di ogni malato.

La recente identificazione di un possibile ruolo genetico come fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi nei pazienti con MP ha portato la nostra attenzione a un disegno di studio in cui abbiamo valutato i due più importanti geni: il gene Parkina responsabile del maggior numero di casi genetici con MP e il gene GBA che rappresenta il fattore di rischio genetico più frequente nella MP. Le caratteristiche principali di queste due forme genetiche sono descritte nei paragrafi seguenti.

Parkinsonismo associato a mutazioni del gene Parkina (PARK2)

La causa più comune di parkinsonismo monogenico è dovuta a mutazioni nel gene parkina sul cromosoma 6q. La lunghezza totale del gene parkina è di 1,4 Mb. È il secondo gene più grande dopo la distrofina. Il numero degli esoni è di 12. La parkina ha 12 esoni e codifica una proteina di 465 aminoacidi che si trova nel citosol così come nelle membrane cellulari e funziona come una proteina ligasi E3. Vi è una omologia del 30% con l'ubiquitina nel dominio amino-terminale. Le mutazioni riportate finora sono oltre 100 (7). Sono state descritte sia delezioni di esoni che mutazioni missense e nonsense e moltiplicazioni di esoni. Le mutazioni in PARK2, incluse le mutazioni in eterozigosi sono state individuate in circa il 40-50% delle forme familiari. Circa metà di tutti i pazienti con MP familiare con esordio prima dei 45 anni e storia familiare compatibile con ereditarietà autosomica recessiva hanno mutazioni nel gene parkina, e sono responsabili

di circa il 10-20% dei casi apparentemente sporadici con esordio prima dei 45 anni. Insieme, le mutazioni della PARK2 in omozigosi e in eterozigosi composta sono responsabili di circa l' 1,3-8,2% della MP a esordio giovanile (7;41). PARK2 legato alla MP a esordio giovanile è stato descritto per la prima volta da Yamamura e al. nel 1973 in Giappone. Sebbene nella maggior parte dei casi l' età di esordio è prima dei 40 anni, il range è dai 7 ai 72 anni. Clinicamente, i pazienti con mutazioni Parkina hanno una buona risposta agli anticolinergici e sono molto sensibili a piccole dosi di levodopa; piccole dosi possono causare severe discinesie e occasionali psicosi. I pazienti con queste mutazioni mostrano una lenta progressione della malattia ma possono anche presentare fluttuazioni precoci e le discinesie possono essere atipiche. Altre caratteristiche includono una precoce instabilità, freezing, festinazione o retropulsione, disfunzione autonoma, riflessi vivaci, e beneficio da sonno. La distonia è una caratteristica comune, e può presentarsi all'esordio. Il decadimento cognitivo è di solito raro; moderati deficit cognitivi sono stati riportati solo in 2 pazienti con una durata di malattia molto lunga (più di 20 anni) (42); invece, i pazienti possono avere un'elevata percentuale di disturbi psichiatrici, inclusa ansietà, psicosi, disturbo ossessivo-compulsivo e precoci disturbi comportamentali. Tuttavia, nessuno di questi sintomi è specifico della malattia da Parkina ed essi possono tutti essere visti in altre forme di MP a esordio precoce.

La funzione olfattiva è ridotta nella MP, ma è preservata nella malattia da Parkina e può essere un utile discriminante diagnostico. Poiché le caratteristiche iniziali possono includere distonia, beneficio da sonno, e iperreflessia, la malattia da Parkina a esordio giovanile può assomigliare alla

distonia dopa-responsiva. Tuttavia, nella malattia da Parkina, le fluttuazioni motorie e le discinesie appaiono rapidamente, e le immagini DAT-scan rivelano caratteristiche simili a quelle della MP idiopatica, con disfunzione dopaminergica presinaptica. La severità delle anomalie delle immagini DAT-scan non correla con la disabilità clinica.

Il difetto di eliminazione dei mitocondri danneggiati, che è un' importante processo cellulare chiamato "mitofagia", appare essere uno dei meccanismi più importanti per la morte neuronale nella mancanza di Parkina. Parkina e PINK1 (codificato dal locus PARK6) appaiono agire insieme in questa via; la parkina è coinvolta nel danno dei mitocondri, caratterizzato dal loro basso potenziale di membrana e media l'inglobamento dei mitocondri da parte degli autofagosomi, portando alla loro eliminazione. La maggior parte degli studi post-mortem hanno rivelato l'assenza di patologia da corpi di Lewy (43;44). Caratteristiche patologiche atipiche meno frequenti nel PARK2 associato alla MP includono grovigli neurofibrillari nella neocorteccia, tronco dell'encefalo e ippocampo (45).

Parkinsonismo associato a mutazioni del gene GBA.

La malattia di Gaucher è la più comune malattia da accumulo lisosomiale e risulta dalla carenza dell'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi (GBA). È causata da mutazioni nel gene che codifica per GBA e mostra una trasmissione autosomica-recessiva.

La carenza di GBA porta all'accumulo del suo substrato, glucosilceramide, all'interno dei lisosomi di una varietà di tipi cellulari, inclusi i neuroni e i macrofagi. Clinicamente, la malattia di Gaucher è altamente variabile, e lo

spettro della malattia correla, almeno in parte con l'attività residuale dell'enzima (46). Nella sua forma più severa, definita tipo 2, l'esordio è infantile, vi è accumulo di glucosilceramide in una varietà di tipi cellulari, inclusi i neuroni, che porta rapidamente a una malattia neurodegenerativa fatale (46). Nella variante di tipo 1, a esordio tardivo, vi è abbastanza attività residua dell'enzima per prevenire l'accumulo in tutti i tipi di cellule esclusi i macrofagi, che sono esposti a un elevato carico di glicosfingolipidi dovuto al loro ruolo nella fagocitosi di cellule del sangue. Questi lipidi carichi di macrofagi, chiamati cellule di Gaucher, infiltrano il fegato, la milza e il midollo osseo, e i pazienti possono presentare una organomegalia, ipersplenismo e, nella forma più severa, infarto dell'osso (46). Recentemente si è visto che vi è un ampio spettro della malattia con un vario coinvolgimento neurologico. Il gene umano GBA è localizzato sul cromosoma 1 (1q21); GBA comprende 11 esoni e 10 introni.

Sebbene il genotipo GBA giochi un ruolo nel determinare il tipo di malattia di Gaucher, vi è un'enorme variabilità clinica tra i pazienti che hanno lo stesso genotipo, inclusi i gemelli, e le correlazioni genotipo-fenotipo sono difficili da fare. Il parkinsonismo è uno dei sintomi neurologici descritti nella malattia di Gaucher e gli individui affetti presentano i classici sintomi, inclusi tremore, rigidità e bradicinesia (47). Una caratteristica relativamente comune è l'esordio precoce dei sintomi parkinsoniani (\leq a 50 anni) e la presenza di sintomi cognitivi, quali la demenza (48;49). È stata dimostrata un'aumentata frequenza di parkinsonismo tra i parenti sani dei pazienti affetti da malattia di Gaucher. Ulteriori analisi di questi parenti hanno mostrato una possibile

associazione tra eterozigoti GBA e parkinsonismo. Questi dati hanno portato all' ipotesi che anche le mutazioni in eterozigosi di GBA possono costituire un fattore di rischio genetico per lo sviluppo di parkinsonismo (49).

Tabella 3. Principali loci e geni implicati nelle forme genetiche di malattia di Parkinson.

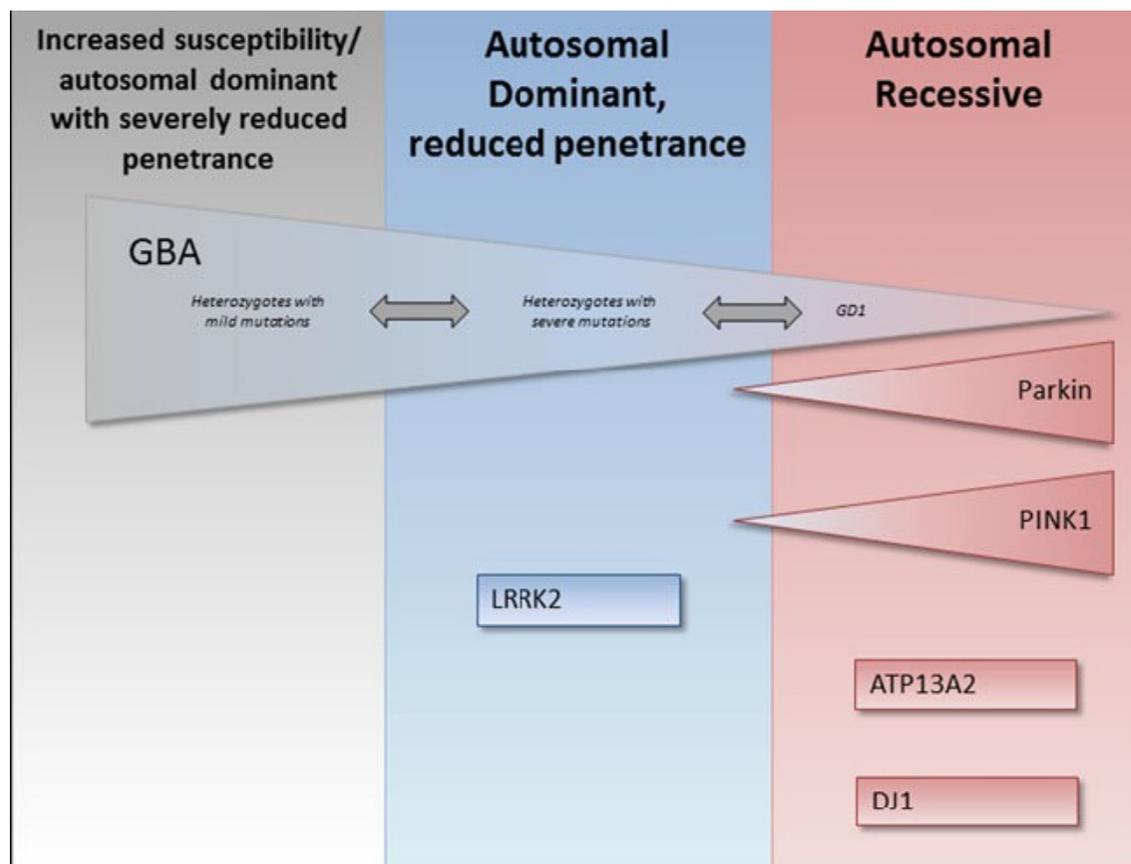
Locus	Cromosoma	Gene ¹	Trasmissione ²
PARK1/4	4q21-q23	SNCA	AD
PARK2	6q25-q27	Parkin	AR
PARK3	2p13	*	AD
PARK5	4p14	UCHL1	AD
PARK6	1p35-p36	PINK1	AR
PARK7	1p36	DJ1	AR
PARK8	12p11-q13	LRRK2/dardarin	AD
PARK9	1p36	ATP13A2	AR
PARK10	1p32	*	Locus di suscettibilità
PARK11	2q36-q37	*	Locus di suscettibilità
PARK12	Xq21-q25	*	X-linked
PARK13	2p12	HTRA2	*
PARK14	22q13	PLA2G6	AR
PARK15	22q12	FBXO7	AR
PARK16	1q32	*	*
	1q21	GBA	AR

¹**Abbreviazioni:** SNCA, alpha-synuclein; UCHL1, ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1; PINK1, PTEN-induced putative kinase 1; DJ1, oncogene DJ-1; LRRK2, leucine-rich repeat kinase 2; HTRA2, HTRA serine proteasi 2; NR4A2, nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2.

²**Abbreviazioni:** AD, autosomico dominante; AR, autosomico recessivo.

*: non noto/a.

Figura 2. Complesso genetico della MP associata al gene GBA. Sono anche riportati i principali geni autosomico dominanti e autosomico recessivi associati alla MP (tratto da Swan et al. 2013) (50).



Sintomi cognitivi e comportamentali nella MP di origine genetica

Pochi studi hanno indagato il profilo dei sintomi non motori nella MP di origine genetica. In particolare pochi dati clinici sono disponibili sui pazienti parkinsoniani che sono portatori di mutazioni del gene GBA, soprattutto in relazione alle caratteristiche non motorie.

Prove preliminari suggeriscono che la sintomatologia non motoria possa essere molto comune nei pazienti con mutazione del GBA. In particolare può essere presente una più alta frequenza di sintomi cognitivi (50). Due studi sono stati mirati alla valutazione del profilo cognitivo di questi pazienti: lo studio di Alcalay et al. 2011 (51) e lo studio di Brockmann et al. 2011 (52). Entrambi gli studi si sono soffermati su sintomi non motori fra i quali la demenza, i disturbi neuropsichiatrici, i disturbi autonomici. In questi studi i pazienti con mutazioni nel gene GBA hanno mostrato più elevata frequenza e gravità di tali sintomi rispetto ai pazienti con MP sporadici (non portatori). Nella MP associata a mutazione GBA i disturbi cognitivi comparivano spesso durante la storia clinica progredendo da un lieve decadimento cognitivo (MCI) fino ad una franca demenza.

E' stato anche ipotizzato un ruolo del GBA come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di decadimento cognitivo. Mutazioni del gene GBA sono stati associati con uno spettro di fenotipi parkinsoniani che vanno dalla MP con MCI al caratteristico fenotipo della malattia da corpi di Lewy (53) e un'alta prevalenza di mutazioni GBA è stata segnalata tra i pazienti con malattia da corpi di Lewy definita su base neuropatologica (54). Inoltre è

stato proposto che il riscontro di mutazioni del gene GBA sia un marcatore per tutte le malattie caratterizzate da corpi di Lewy diffusi (55).

Per quanto riguarda invece la MP associata a mutazioni del gene Parkina in alcuni studi è stato osservato che in questi pazienti la frequenza e la gravità dei sintomi non motori è minore rispetto ai pazienti non portatori, sia in riferimento ai sintomi cognitivi (56) sia in riferimento ai sintomi autonomici cardiovascolari (57).

STUDIO SPERIMENTALE

Obiettivi dello studio

Questo studio è mirato alla identificazione di fattori genetici potenzialmente associati allo sviluppo di disturbi del comportamento durante la terapia dopaminergica in pazienti affetti da MP.

E' stato condotto su una coorte di pazienti affetti da MP con simili caratteristiche cliniche e simile durata di malattia e di esposizione alle terapie dopaminergiche, che erano stati tutti sottoposti ad una analisi genetica per la ricerca di mutazioni in uno dei geni finora associati alla MP. All'interno di questa coorte sono stati identificati gruppi diversi in relazione al genotipo (pazienti portatori di almeno una mutazione genetica e pazienti non portatori).

Lo studio è stato quindi condotto con l'obiettivo primario di valutare se, ed in che misura, la presenza di un genotipo caratterizzato da mutazioni del gene PARK2 o del gene GBA sia associato ad un più severo disturbo del controllo degli impulsi e alla sindrome da disregolazione dopaminergica rispetto ad un gruppo di controllo di pazienti con MP non portatori di mutazioni note.

Un secondo obiettivo dello studio è quello di caratterizzare i diversi sottotipi clinici di disturbo del controllo degli impulsi e dei comportamenti correlati in gruppi di pazienti affetti da MP di origine genetica.

Un terzo obiettivo dello studio è valutare se i disturbi del controllo degli impulsi e i comportamenti correlati siano associati con specifiche caratteristiche del profilo cognitivo in questi gruppi di pazienti affetti da MP di origine genetica.

Metodi di ricerca e procedure

Studio clinico prospettico cross sectional

Un registro clinico genetico per i pazienti con disturbi del movimento è stato avviato nel 2000 presso l'Istituto Neurologico C. Besta, centro di riferimento di terzo livello. I pazienti affetti da parkinsonismo sono stati valutati almeno due volte all'anno da un neurologo esperto in disturbi del movimento, che ha verificato la diagnosi e la terapia.

Tutti i pazienti hanno fornito informazioni sulla storia familiare e compilato un questionario anamnestico dettagliato sui sintomi motori e non motori comunemente osservati nei pazienti affetti da parkinsonismo. Dopo raccolta del consenso informato, i pazienti disponibili sono stati sottoposti a prelievo genetico per l'estrazione del DNA.

Lo studio è stato condotto durante gli anni 2011-2013 presso l'UO di Neurologia 1 dell'Istituto Carlo Besta di Milano. I pazienti eleggibili per lo studio sono stati individuati dal registro clinico - genetico dell'Istituto Besta secondo i criteri di inclusione ed esclusione sotto riportati. Sono stati anche inclusi tutti i nuovi pazienti, rispondenti ai criteri di inclusione, ed afferiti all'UO Disturbi del Movimento dell'Istituto Besta come prima visita durante il primo anno dello studio. Tutti i pazienti inclusi hanno acconsentito allo studio firmando un consenso informato.

Ogni paziente incluso è stato genotipizzato presso l'UO di Neurogenetica Molecolare dell'Istituto Besta secondo i metodi sotto indicati. I pazienti sono stati classificati secondo il genotipo nei seguenti gruppi: 1) pazienti portatori di mutazioni del gene PARK2; 2) pazienti portatori di mutazioni del gene

GBA; 3) pazienti non portatori di mutazioni in nessuno dei geni associati a MP.

Ogni paziente incluso è stato valutato utilizzando il Questionario QUIP-RS (39) e una completa batteria di valutazione neuropsicologica comprendente il test MOCA (58), il *trail making test* per la valutazione delle funzioni esecutive (59), la valutazione del tono dell'umore con il punteggio della mania e la *Beck depression inventory* (60), il punteggio della scala per l'apatia e la scala di BARRATT per la valutazione della impulsività (61), e la scala STAY per la valutazione dell'ansia (62).

Tutti i test soprariportati sono stati somministrati da un neuropsicologo o da un neurologo che non erano a conoscenza della diagnosi genetica.

Criteri di inclusione ed esclusione

Ai fini di questo studio abbiamo selezionato dal registro tutti i pazienti, esaminati fino al mese di ottobre 2013, che rispondevano ai seguenti criteri di inclusione: 1) diagnosi di malattia di Parkinson clinicamente definita o probabile secondo i criteri di Gelb et al. 1999 (2); 2) età d'esordio inferiore a 50 anni oppure presenza di storia familiare positiva per disturbi del movimento, la storia familiare è stata considerata positiva in presenza di almeno un familiare di primo, secondo o terzo grado affetto da parkinsonismo, tremore o distonia; 3) durata di malattia di almeno 3 anni; 4) trattamento con terapia dopaminergica di almeno 300 LEDD. La dose quotidiana di LEDD (misurata in mg) è stata ottenuta sommando alla dose standard di levodopa tutti gli altri farmaci dopaminergici dopo una conversione in unità di potenza relativa della levodopa standard (63;64).

Non sono stati considerati eleggibili i pazienti affetti da demenza secondo i criteri del DSM-IV e i pazienti sottoposti a trattamento di neurostimolazione cerebrale profonda nel nucleo subtalamico (STN DBS).

Tali criteri di esclusione sono stati individuati per ridurre le variabili cliniche che possono influenzare l'outcome primario dello studio. I pazienti con demenza possono infatti presentare una tale disabilità funzionale da compromettere le capacità decisionali, riducendo così il rischio di alterazioni del comportamento. I pazienti trattati con DBS STN sono stati esclusi perché tale trattamento chirurgico è stato proposto come possibile terapia di alcuni disturbi del controllo degli impulsi (65).

I seguenti dati clinici e demografici sono stati raccolti per ciascun paziente: 1) dati demografici (età, genere, luogo di nascita, area/aree di provenienza della famiglia); 2) anamnesi familiare (presenza di familiarità definita come sopraesposto, presenza di consanguineità tra i genitori del paziente o di ricorrente consanguineità tra i familiari); 3) caratteristiche dettagliate dell'esordio di malattia (età d'esordio, tipo di esordio motorio/non motorio, sintomo d'esordio, sede dell'esordio motorio); 4) genotipo (presenza di mutazioni nei geni associati a parkinsonismo, tipo di mutazione); 5) caratteristiche delle complicazioni motorie (presenza delle complicanze, durata di malattia al momento della comparsa delle fluttuazioni OFF o delle discinesie di picco dose); 6) caratteristiche cliniche non motorie (in particolare presenza di sintomi cognitivi o neuropsichiatrici, descrizione dei sintomi non motori); 7) attuale posologia della terapia dopaminergica (misurata in levodopa equivalenti, LEDD); 8) durata di malattia.

Analisi genetico-molecolare

L'analisi genetica dei pazienti è stata effettuata presso il laboratorio di Neurogenetica Molecolare dell' Istituto Neurologico C. Besta. Il DNA dei pazienti è stato estratto da linfociti di sangue periferico con metodica standard mediante Fenolo/Cloroformio e amplificato tramite PCR.

Il gene Parkina è stato amplificato secondo il protocollo riportato nello studio di Hattori (66). Per il gene GBA sono stati disegnati *primers* "ad hoc" per la ricerca delle mutazioni più frequenti. Sono state indagate le due mutazioni più comuni N370S e L444P. I segmenti amplificati sono stati sottoposti a sequenziamento diretto utilizzando il sequenziatore automatico AbiPrism 3130XL Genetic Analyzer. Nei pazienti negativi alla ricerca di queste due mutazioni ogni esone e i segmenti di giunzione esone-introne del gene GBA sono stati testati per la ricerca di altre mutazioni attraverso amplificazione della PCR e sequenziamento.

Nei pazienti con riscontro di mutazione in eterozigosi del gene Parkina è stata effettuata l'analisi *Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification* (MLPA) per evidenziare eventuali delezioni o inserzioni esoniche. Questa metodica è stata utilizzata anche per effettuare la ricerca di moltiplicazioni (duplicazione/triplicazione dell'intero gene).

Per l'analisi MLPA è stato utilizzato lo strumento "SALSA P051/P052 Parkinson" fornito da MRC Holland (Amsterdam, The Netherlands) secondo il protocollo fornito dai produttori e descritto per la prima volta da Schouten et al. nel 2002 (67).

Analisi statistica

I pazienti inclusi sono stati suddivisi secondo il risultato degli esami genetici in gruppi caratterizzati da simile genotipo. Una statistica descrittiva è stata realizzata per ciascun gruppo di studio. I dati clinici e demografici sono stati espressi come medie (\pm DS) e confrontati tra i diversi gruppi genetici attraverso un'analisi non parametrica.

Per ciascun disturbo del comportamento sono stati effettuati i seguenti confronti: 1) confronto tra le medie dei punteggi calcolati nei singoli gruppi attraverso l'analisi di varianza (variabili continue); 2) confronto tra le differenti frequenze dei disturbi del comportamento nei singoli gruppi (variabili categoriche). Le frequenze dei disturbi del comportamento nei singoli gruppi sono state calcolate dal numero di pazienti che presentavano un valore di punteggio superiore alla soglia di rilevanza clinica stabilita per quel disturbo (*cutoff point*).

I dati clinici continui sono stati confrontati utilizzando una statistica non parametrica con il test Kruskal-Wallis e il Mann-Whitney U test, per i confronti multipli, per i quali è stata applicata la correzione di Bonferroni. I dati clinici categorici sono stati confrontati attraverso il test del chi quadrato di Pearson o il test esatto di Fisher. Un valore di P superiore a 0,05 è stato considerato statisticamente non significativo.

È stato utilizzato il software SPSS per Windows per l'analisi dei dati (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), versione 12.0.

Risultati

Pazienti inclusi (dati demografici)

Una serie complessiva di 38 pazienti, inseriti nel registro clinico-genetico e di cui è disponibile l'analisi genetica è stata inclusa nello studio: 12 pazienti sono risultati portatori di mutazioni del gene Parkina; 15 pazienti sono risultati portatori di mutazioni del gene GBA; 11 pazienti non sono risultati portatori di mutazioni in geni noti.

L'età media di esordio di tutti i pazienti inclusi era di $41,5 \pm 9,5$ anni (range 11-57), e la durata media del follow up era di $8,4 \pm 5,5$ anni (range 3-23). I pazienti assumevano una terapia dopaminergica con il dosaggio medio di $372,4 \pm 410,4$ LED di levodopa e di $227,6 \pm 166,5$ LED di terapia con dopaminoagonisti. Il rapporto complessivo F/M era di 1:1,1.

Le caratteristiche demografiche comparative dei singoli gruppi dei pazienti inclusi sono riassunte in tabella 4.

Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi nelle caratteristiche demografiche e cliniche, tuttavia nel gruppo di pazienti affetti da MP associata a mutazioni del gene Parkina era presente una tendenza a manifestare una età d'esordio più giovanile ed era presente una maggiore frequenza di pazienti di sesso femminile, rispetto agli altri due gruppi.

Tabella 4. Dati demografici dei 38 pazienti inclusi nello studio suddivisi nei tre gruppi genetici.

	Pazienti GBA	Pazienti PARK2	Pazienti non portatori	p*
Numero	15	12	11	
Rapporto F/M	1/1,5	1/0,33	1/2,66	0,06
Età d'esordio (anni)	45,4 (±6,4)	35,4 (± 12,6)	43,8 (± 4,6)	0,07
Durata di malattia (anni)	8,8 (± 4,2)	10,3 (± 7,4)	6,1 (± 3,9)	0,29
LEDD (L-dopa)	435,3 (± 446,1)	156,6 (± 270,5)	561,3 (± 525,2)	0,09
LEDD (DAs)	228,6 (± 163,8)	255,8 (± 190,5)	140 (± 147,7)	0,18

* Test Kruskal-Wallis ANOVA.

Pazienti con mutazione del gene GBA

Quindici pazienti inclusi sono stati identificati come portatori di mutazioni nel gene GBA. L'età media di insorgenza di tutti i portatori era di $45,4 \pm 6,4$ anni e la durata media della malattia era di $8,8 \pm 4,2$ anni. Quattro pazienti con MP presentavano la mutazione L444P allo stato eterozigote, la mutazione N370S era presente allo stato eterozigote in 11 pazienti.

L'esordio era caratterizzato da parkinsonismo asimmetrico in 10 pazienti, mentre in 5 pazienti la malattia era iniziata con sintomi non motori (depressione, ansietà e modificazioni del carattere). All'ultima valutazione clinica disponibile 6 pazienti avevano sviluppato complicanze motorie, caratterizzate sia da scadimento di fine dose che da discinesie.

Pazienti con mutazione del gene Parkina (PARK2)

Sono stati identificati 12 portatori di mutazioni del gene Parkina, tutti portatori di mutazioni in omozigosi o portatori di due mutazioni differenti su ciascuno degli alleli (eterozigoti composti). Le mutazioni più frequentemente riscontrate erano delezioni esoniche o mutazioni puntiformi con sostituzione della base.

L'età d'esordio era in media di $35,4 \pm 12,6$ anni e la durata di malattia di $10,3 \pm 7,4$ anni. In tutti i pazienti è stato riscontrato un esordio con sintomatologia motoria: il sintomo d'esordio più comune era rappresentato da parkinsonismo asimmetrico in 7 pazienti. In 5 pazienti era presente esordio con distonia

compito specifica (distonia di un arto inferiore presente durante la marcia). All'ultima valutazione clinica disponibile 5 pazienti avevano sviluppato complicanze motorie, caratterizzate sia da scadimento di fine dose che da discinesie. Nessuno dei 12 pazienti aveva manifestato rilevanti sintomi neurovegetativi o deficit cognitivi.

Pazienti non portatori di mutazioni nel gene PARK2 o GBA

Sono stati identificati 11 pazienti affetti da MP non risultati portatori di mutazioni in nessuno dei geni testati. L'età d'esordio era in media di 43,8 \pm 4,6 anni e la durata di malattia di 6,1 \pm 3,9 anni. In tutti i pazienti è stato riscontrato un esordio con sintomatologia motoria caratterizzato da parkinsonismo asimmetrico. All'ultima valutazione clinica disponibile 4 pazienti avevano sviluppato complicanze motorie con fenomeni ON-OFF e discinesie di picco dose.

Frequenza dei disturbi comportamentali

In merito alla frequenza di disturbi del controllo degli impulsi (figura 3) è stato rilevato che tra i pazienti portatori di mutazione nel gene GBA è più alto il numero di pazienti con punteggio di ICD totale patologico (punteggio di ICD clinicamente rilevante) rispetto agli altri due gruppi ($p < 0,05$ sia nel confronto con malattia da Parkina, sia nel confronto con pazienti non portatori).

Inoltre, in merito ai singoli items della scala che valutano i singoli disturbi del controllo degli impulsi, è stata rilevata una alta frequenza di gioco d'azzardo, ipersessualità, shopping compulsivo, iperfagia e collezionismo tra i pazienti portatori di mutazione nel gene GBA, pur non essendo presente una differenza statisticamente significativa rispetto agli altri due gruppi quando misurata in ogni singolo item.

Nei pazienti portatori di mutazione PARK2 la frequenza più elevate si ottiene nell'ipersessualità (15%) e nel punteggio totale degli ICDs (15%). In nessun paziente è stato invece riscontrato gioco d'azzardo patologico né shopping compulsivo.

L'analisi della frequenza dei disturbi del comportamento nei singoli gruppi è stata effettuata solo per i disturbi del controllo degli impulsi e non per la DDS, dato che non esiste un valore soglia della scala QUIP-RS per valutare il numero di pazienti con DDS clinicamente rilevante.

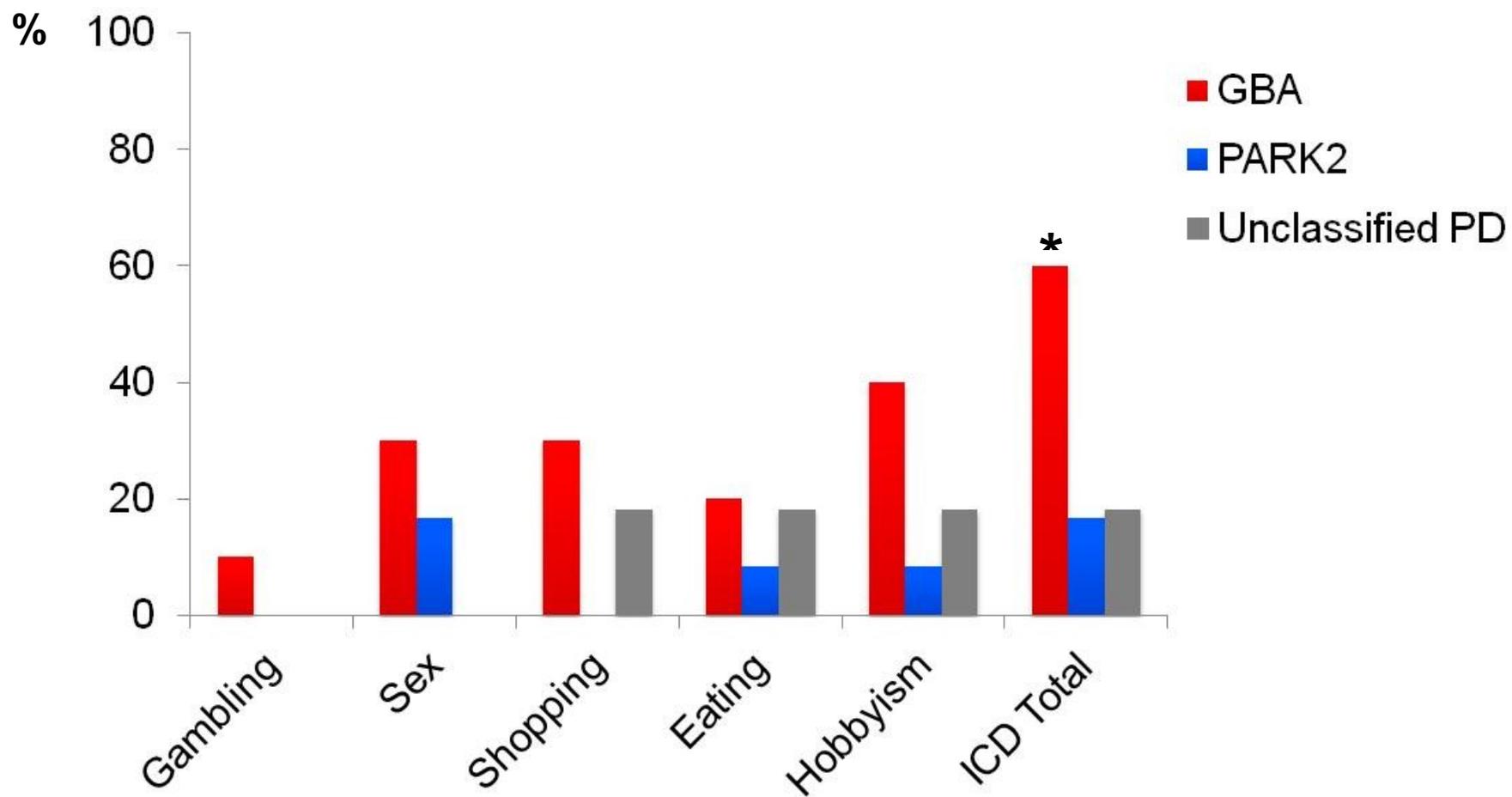


Figura 3. Istogramma che riporta la frequenza dei disturbi del controllo degli impulsi nei singoli gruppi genetici.

Misura dei sintomi comportamentali e della sindrome da disregolazione dopaminergica

Il confronto tra le medie dei punteggi della QUIP-RS calcolati nei singoli gruppi (analisi di varianza, tabella 5) mostra che i pazienti portatori di mutazioni nel gene GBA presentano valori significativamente più elevati dei punteggi di ipersessualità rispetto agli due gruppi ($p < 0,05$). Inoltre nel gruppo GBA sono presenti elevati punteggi negli item dello shopping compulsivo e del hobbismo/collezionismo, pur non essendo presente una differenza statisticamente significativa rispetto agli altri due gruppi. Inoltre non sono presenti differenze significative tra i tre gruppi nei punteggi medi del gioco d'azzardo, dell'iperfagia e del punteggio totale del disturbo del controllo degli impulsi.

La sindrome disregolazione dopaminergica valutata secondo i punteggi della QUIP-RS non è stata riscontrata in nessun paziente affetto da MP associata a mutazione Parkina ed in nessuno dei pazienti non portatori di mutazioni.

Nei pazienti affetti da MP associata a mutazioni GBA è stata invece riscontrata una lieve tendenza all'assunzione compulsiva di terapia (punteggio medio di $1,1 \pm 3,4/16$) con DDS grave in un solo paziente.

Tabella 5. Punteggi media (\pm DS) dei singoli item della scala QUIP-RS nei gruppi genetici.

	Pazienti GBA	Pazienti PARK2	Pazienti non portatori	p*
Gioco d'azzardo	1,1 (\pm 2,2)	0	0,1 (\pm 0,4)	0,24
Ipersessualità	3,3 (\pm 4,9)	1,5 (\pm 3,1)	0	0,02
Acquisti compulsivi	3,4 (\pm 3,6)	0,1 (\pm 0,5)	2,2 (\pm 4,6)	0,09
Iperfagia	2,8 (\pm 3,5)	0,7 (\pm 2,5)	2,0 (\pm 4,4)	0,34
Hobbismo/collezionismo	5,4 (\pm 4,7)	1,9 (\pm 3,4)	2,5 (\pm 3,9)	0,09
Assunzione compulsiva terapia	1,1 (\pm 3,4)	0	0	0,31
Totale	17,1 (\pm 16,0)	4,4 (\pm 6,4)	7,0 (\pm 11,8)	0,12

* Test Kruskal-Wallis ANOVA.

Profilo cognitivo e sintomi psichiatrici

I pazienti sono stati valutati con una batteria neuropsicologica completa come riportato nei metodi (tabella 6).

Non sono state riscontrate differenze significative tra i tre gruppi in merito ai punteggi della depressione, scala della mania, scala di impulsività, punteggio globale cognitivo MOCA, e test delle funzioni esecutive *trail making test*.

Il punteggio della scala dell'apatia risultava significativamente più elevato nel gruppo GBA rispetto ai pazienti del gruppo Parkina ($p < 0,05$ test U di Mann-Whitney) e rispetto ai non portatori ($p < 0,05$ test U di Mann-Whitney).

Il punteggio della scala dell'ansietà (punteggio STAY) risultava significativamente più elevato nel gruppo GBA e nel gruppo Parkina rispetto ai non portatori ($p < 0,05$ test U di Mann-Whitney). Non era presente differenza significativa tra i gruppi GBA e Parkina ($p = 0,33$; test U di Mann-Whitney).

Tabella 6. La tabella mostra i punteggi medi (\pm DS) delle diverse scale relative al profilo cognitivo e ai sintomi psichiatrici nei singoli gruppi genetici.

	Pazienti GBA	Pazienti PARK2	Pazienti non portatori	p*
Depressione (BDI)	13,4 (\pm 8,2)	10,2 (\pm 9,4)	7,0 (\pm 4,9)	0,18
Scala della mania	2,5 (\pm 2,2)	3,5 (\pm 4,5)	1,5 (\pm 1,2)	0,46
Scala della apatia	14,3 (\pm 5,3)	8,7 (\pm 6,0)	9,1 (\pm 5,4)	0,04
Scala della impulsività (BARRATT)	61,2 (\pm 10,1)	57,1 (\pm 15,3)	52,8 (\pm 7,6)	0,21
Scala della ansietà (STAY)	47,4 (\pm 10,3)	42,5 (\pm 11,0)	36,1 (\pm 6,9)	0,04
MOCA	26,0 (\pm 2,6)	27,0 (\pm 2,3)	26,3 (\pm 3,1)	0,7
<i>Trail making test</i> (TMT B-A)	89,6 (\pm 53,4)	52,0 (\pm 22,6)	72,1 (\pm 64,3)	0,19

* Test Kruskal-Wallis ANOVA.

Discussione

Negli ultimi 15 anni l'identificazione di forme familiari ha rivelato l'importanza di fattori genetici nella patogenesi della malattia di Parkinson e di altri disturbi del movimento. La caratterizzazione fenotipica di queste forme di MP ha portato all'identificazione di nuove entità nosologiche e di sottotipi omogenei di MP (6). La caratterizzazione fenotipica di pazienti con disturbi del movimento monogenici ha anche lo scopo di identificare protocolli diagnostici e linee guida per l'effettuazione di test diagnostici genetici, inoltre ha importanti implicazioni prognostiche di orientamento delle scelte terapeutiche (come la scelta di farmaci o la proposta di terapie chirurgiche).

L'identificazione di molteplici mutazioni genetiche che causano la MP, ha dimostrato che il genotipo riveste un ruolo importante nella patogenesi della malattia. Anche se una chiara causa genetica è al momento dimostrabile solo in una minoranza di pazienti, alcune forme genetiche rappresentano cause relativamente frequenti in pazienti con familiarità positiva o esordio giovanile. In particolare, tra le mutazioni genetiche associate alla MP, la forma monogenica più frequente è rappresentata dalla malattia da Parkina (PARK2) che da sola rappresenta più della metà dei casi con esordio giovanile di malattia (<40 anni) (68). Tra i fattori di rischio genetici il gene GBA rappresenta sicuramente la causa più comune con una frequenza di circa il 5% nelle serie più ampie di MP (49).

I disturbi del controllo degli impulsi e i comportamenti correlati sono recentemente emersi come una delle principali complicazioni che si associano alla terapia della MP. Tali disturbi sono concepiti come dipendenze “comportamentali” per le loro similitudini con la dipendenza da farmaci, con i quali condividono molti dei fattori di rischio, caratteristiche cliniche, profili cognitivi, substrati neurobiologici, e approcci terapeutici (8;18).

In questi anni c'è stata un'evidenza e una consapevolezza crescenti che gli ICDs, inclusi il gioco d'azzardo compulsivo e patologico, lo shopping compulsivo, e i comportamenti sessuali e dell'alimentazione, possano verificarsi come una complicanza comportamentale della terapia dopaminergica sostitutiva sia con farmaci dopaminoagonisti che con levodopa (8;69).

Questo studio è stato condotto con l'obiettivo primario di valutare se, ed in che misura, la presenza di un genotipo caratterizzato da mutazioni nelle due forme genetiche più comuni (PARK2 o GBA) sia associato ad un più severo disturbo del controllo degli impulsi e alla sindrome da disregolazione dopaminergica rispetto ad un gruppo di controllo di pazienti con MP non portatori di mutazioni note.

In relazione alla possibile associazione tra i disturbi comportamentali e la durata e posologia della terapia dopaminergica (70), lo studio è stato disegnato in modo da includere una coorte di pazienti con simili caratteristiche di malattia, di durata di esposizione al trattamento dopaminergico e di dosaggio dei principali farmaci antiparkinsoniani. In relazione alla possibile associazione tra i disturbi comportamentali e la

presenza di deficit cognitivi (8), tutti i pazienti con demenza clinicamente definita sono stati esclusi.

Il nostro studio ha mostrato che i pazienti affetti da MP associata a mutazione del gene GBA presentavano maggiore frequenza di disturbi del controllo degli impulsi rispetto ai pazienti non portatori. Inoltre analizzando i punteggi quantitativi dei singoli disturbi comportamentali i pazienti con MP e GBA presentavano valori significativamente più elevati dei punteggi di ipersessualità rispetto agli due gruppi, era inoltre presente una possibile tendenza per lo shopping compulsivo e hobbismo/collezionismo. Nei pazienti affetti da MP associata a mutazione del gene Parkina i disturbi comportamentali apparivano meno rilevanti sia come frequenza che come intensità/gravità clinica.

Questi risultati sono in linea con precedenti studi che hanno evidenziato una associazione tra le mutazioni del gene GBA e la comparsa di sintomi non motori in pazienti affetti da MP (50). In uno studio caso controllo è stata identificata nei pazienti affetti da MP associata a GBA maggiore frequenza e gravità di sintomi cognitivi, demenza, sintomi neuropsichiatrici e sintomi autonomici (52). In un altro studio caso controllo il gene GBA è stato proposto come un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di decadimento cognitivo nella MP (51). Mutazioni del gene GBA sono stati associati con uno spettro di fenotipi parkinsoniani che vanno dalla MP con MCI al caratteristico fenotipo della malattia da corpi di Lewy (53) e un'alta prevalenza di mutazioni GBA è stata segnalata tra i pazienti con malattia da corpi di Lewy definita su base neuropatologica (54).

La bassa prevalenza dei disturbi comportamentali nei pazienti MP associata a Parkina è in accordo con precedenti studi che hanno osservato che in questi pazienti la frequenza e la gravità dei sintomi non motori è minore rispetto ai pazienti non portatori, sia in riferimento ai sintomi cognitivi (56) sia in riferimento ai sintomi autonomici cardiovascolari (57).

Nel nostro studio, che non ha incluso pazienti con gravi disfunzioni cognitive o demenza, abbiamo riscontrato che i pazienti affetti da MP associato a GBA sono caratterizzati da più alti punteggi nella scala della apatia rispetto agli altri due gruppi. Una possibile spiegazione è che nel gruppo GBA l'apatia rappresenti un sintomo precoce in pazienti con maggior rischio di comparsa di deficit cognitivi. Tale dato è in linea con precedenti studi in cui l'apatia è stata riconosciuta come un sintomo precoce in pazienti affetti da demenza degenerativa (71).

E' interessante sottolineare a tal proposito che in precedenti studi è stato dimostrato che i pazienti affetti da MP con ICDs, valutati attraverso batterie neuropsicologiche standard, presentano alterazione in diversi domini cognitivi, incluse le capacità del lobo frontale e l'organizzazione spaziale, se confrontati con pazienti con MP senza ICDs (8). Tali riscontri portano ad ipotizzare un ruolo dei meccanismi di alterazione delle funzioni di inibizione frontale nel determinare lo sviluppo dei disturbi del comportamento (8;72;73).

In conclusione il nostro studio ha mostrato che i pazienti affetti da MP associata a mutazioni del gene GBA possono esprimere un aumentato rischio di ICDs e pertanto la terapia dopaminergica in questi pazienti dovrebbe essere utilizzata sotto stretto monitoraggio medico e da parte dei

familiari. Nei pazienti affetti da malattia da Parkina non è stato invece identificato un rischio specifico rispetto a questi disturbi. Studi multicentrici su casistiche molto ampie e di lungo follow up sono attesi per definire il profilo clinico e genetico dei pazienti con elevato rischio di disturbi del comportamento.

Bibliografia

- (1) de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006 Jun;5(6):525-35.
- (2) Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999 Jan;56(1):33-9.
- (3) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 Mar;55(3):181-4.
- (4) Hindle JV. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing* 2010 Mar;39(2):156-61.
- (5) Elbaz A, Moisan F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008 Aug;21(4):454-60.
- (6) Elia AE, Albanese A. Emerging parkinsonian phenotypes. *Rev Neurol (Paris)* 2010 Oct;166(10):834-40.
- (7) Hardy J, Lewis P, Revesz T, Lees A, Paisan-Ruiz C. The genetics of Parkinson's syndromes: a critical review. *Curr Opin Genet Dev* 2009 Jun;19(3):254-65.
- (8) Weintraub D, Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2013;11(2):63-71.
- (9) Holden C. 'Behavioral' addictions: do they exist? *Science* 2001 Nov 2;294(5544):980-2.
- (10) Dagher A, Robbins TW. Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron* 2009 Feb 26;61(4):502-10.
- (11) Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2007 Aug;20(4):484-92.
- (12) Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 Apr;68(4):423-8.
- (13) Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004 Apr;19(4):397-405.

- (14) O'Sullivan SS, Djamshidian A, Evans AH, Loane CM, Lees AJ, Lawrence AD. Excessive hoarding in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010 Jun 15;25(8):1026-33.
- (15) Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003 Aug 12;61(3):422-3.
- (16) Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008 Dec;64 Suppl 2:S93-100.
- (17) Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006 Apr;21(4):524-9.
- (18) Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010 May;67(5):589-95.
- (19) Lee JY, Kim JM, Kim JW, Cho J, Lee WY, Kim HJ, et al. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010 Mar;16(3):202-7.
- (20) Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H, Peretz C. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol* 2007 Jul;21(5):501-6.
- (21) Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfa F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006 Dec;21(12):2068-72.
- (22) Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, Lang AE, Pellecchia G, Van ET, et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study. *Brain* 2009 May;132(Pt 5):1376-85.
- (23) Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 Dec;15 Suppl 4:S111-S115.
- (24) Bjarkam CR, Sorensen JC. Therapeutic strategies for neurodegenerative disorders: emerging clues from Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2004 Aug 15;56(4):213-6.
- (25) Green J, McDonald WM, Vitek JL, Evatt M, Freeman A, Haber M, et al. Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology* 2002 Nov 12;59(9):1320-4.

- (26) Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997 Jan;244(1):2-8.
- (27) Brand M, Labudda K, Kalbe E, Hilker R, Emmans D, Fuchs G, et al. Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2004;15(3-4):77-85.
- (28) Bodi N, Keri S, Nagy H, Moustafa A, Myers CE, Daw N, et al. Reward-learning and the novelty-seeking personality: a between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain* 2009 Sep;132(Pt 9):2385-95.
- (29) Gerlach M, Double K, Arzberger T, Leblhuber F, Tatschner T, Riederer P. Dopamine receptor agonists in current clinical use: comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *J Neural Transm* 2003 Oct;110(10):1119-27.
- (30) Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990 Sep 13;347(6289):146-51.
- (31) Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(1):1-23.
- (32) Cools R, Altamirano L, D'Esposito M. Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence. *Neuropsychologia* 2006;44(10):1663-73.
- (33) Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006 May;59(5):852-8.
- (34) Djamshidian A, O'Sullivan SS, Lees A, Auerbach BB. Stroop test performance in impulsive and non impulsive patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 Mar;17(3):212-4.
- (35) Christenson GA, Faber RJ, de ZM, Raymond NC, Specker SM, Ekern MD, et al. Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *J Clin Psychiatry* 1994 Jan;55(1):5-11.
- (36) Goodie AS, MacKillop J, Miller JD, Fortune EE, Maples J, Lance CE, et al. Evaluating the South Oaks Gambling Screen with DSM-IV and DSM-5 criteria: results from a diverse community sample of gamblers. *Assessment* 2013 Oct;20(5):523-31.
- (37) Cilia R, Van ET. Impulse control disorders in Parkinson's disease: seeking a roadmap toward a better understanding. *Brain Struct Funct* 2011 Nov;216(4):289-99.

- (38) Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009 Jul 30;24(10):1461-7.
- (39) Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov Disord* 2012 Feb;27(2):242-7.
- (40) Crosiers D, Theuns J, Cras P, Van BC. Parkinson disease: insights in clinical, genetic and pathological features of monogenic disease subtypes. *J Chem Neuroanat* 2011 Oct;42(2):131-41.
- (41) Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De MG, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000 May 25;342(21):1560-7.
- (42) Benbunan BR, Korczyn AD, Giladi N. Parkin mutation associated parkinsonism and cognitive decline, comparison to early onset Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004 Jan;111(1):47-57.
- (43) Mori H, Kondo T, Yokochi M, Matsumine H, Nakagawa-Hattori Y, Miyake T, et al. Pathologic and biochemical studies of juvenile parkinsonism linked to chromosome 6q. *Neurology* 1998 Sep;51(3):890-2.
- (44) Gouider-Khouja N, Larnaout A, Amouri R, Sfar S, Belal S, Ben HC, et al. Autosomal recessive parkinsonism linked to parkin gene in a Tunisian family. Clinical, genetic and pathological study. *Parkinsonism Relat Disord* 2003 Jun;9(5):247-51.
- (45) Mori H, Kondo T, Yokochi M, Matsumine H, Nakagawa-Hattori Y, Miyake T, et al. Pathologic and biochemical studies of juvenile parkinsonism linked to chromosome 6q. *Neurology* 1998 Sep;51(3):890-2.
- (46) Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol* 1997 Dec;10(4):657-89.
- (47) Bembi B, Zambito MS, Sidransky E, Ciana G, Carrozzi M, Zorzon M, et al. Gaucher's disease with Parkinson's disease: clinical and pathological aspects. *Neurology* 2003 Jul 8;61(1):99-101.
- (48) Tayebi N, Walker J, Stubblefield B, Orvisky E, LaMarca ME, Wong K, et al. Gaucher disease with parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism? *Mol Genet Metab* 2003 Jun;79(2):104-9.
- (49) Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase

mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009 Oct 22;361(17):1651-61.

- (50) Swan M, Saunders-Pullman R. The association between ss-glucocerebrosidase mutations and parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013 Aug;13(8):368.
- (51) Alcalay RN, Caccappolo E, Mejia-Santana H, Tang M, Rosado L, Orbe RM, et al. Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study. *Neurology* 2012 May 1;78(18):1434-40.
- (52) Brockmann K, Srulijes K, Hauser AK, Schulte C, Csoti I, Gasser T, et al. GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics. *Neurology* 2011 Jul 19;77(3):276-80.
- (53) Goker-Alpan O, Lopez G, Vithayathil J, Davis J, Hallett M, Sidransky E. The spectrum of parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations. *Arch Neurol* 2008 Oct;65(10):1353-7.
- (54) Goker-Alpan O, Giasson BI, Eblan MJ, Nguyen J, Hurtig HI, Lee VM, et al. Glucocerebrosidase mutations are an important risk factor for Lewy body disorders. *Neurology* 2006 Sep 12;67(5):908-10.
- (55) Clark LN, Kartsaklis LA, Wolf GR, Dorado B, Ross BM, Kisselev S, et al. Association of glucocerebrosidase mutations with dementia with lewy bodies. *Arch Neurol* 2009 May;66(5):578-83.
- (56) Kagi G, Klein C, Wood NW, Schneider SA, Pramstaller PP, Tadic V, et al. Nonmotor symptoms in Parkin gene-related parkinsonism. *Mov Disord* 2010 Jul 15;25(9):1279-84.
- (57) Del SF, Elia AE, De JG, Romito LM, Garavaglia B, Albanese A. Normal cardiovascular reflex testing in patients with parkin disease. *Mov Disord* 2007 Mar 15;22(4):528-32.
- (58) Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008 May 15;23(7):1043-6.
- (59) Arbuthnott K, Frank J. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000 Aug;22(4):518-28.
- (60) Wang YP, Gorenstein C. Assessment of depression in medical patients: A systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics (Sao Paulo)* 2013 Sep;68(9):1274-87.
- (61) Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 1995 Nov;51(6):768-74.

- (62) De VJ, Van Heck GL. Development of a short version of the Dutch version of the Spielberger STAI trait anxiety scale in women suspected of breast cancer and breast cancer survivors. *J Clin Psychol Med Settings* 2013 Jun;20(2):215-26.
- (63) Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 2002 Sep 10;59(5):706-13.
- (64) Romito LM, Contarino MF, Vanacore N, Bentivoglio AR, Scerrati M, Albanese A. Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: long-term observation. *Mov Disord* 2009 Mar 15;24(4):557-63.
- (65) Demetriades P, Rickards H, Cavanna AE. Impulse control disorders following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: clinical aspects. *Parkinsons Dis* 2011;2011:658415.
- (66) Hattori N, Kitada T, Matsumine H, Asakawa S, Yamamura Y, Yoshino H, et al. Molecular genetic analysis of a novel Parkin gene in Japanese families with autosomal recessive juvenile parkinsonism: evidence for variable homozygous deletions in the Parkin gene in affected individuals. *Ann Neurol* 1998 Dec;44(6):935-41.
- (67) Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwiijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002 Jun 15;30(12):e57.
- (68) Bonifati V, Dekker MC, Vanacore N, Fabbrini G, Squitieri F, Marconi R, et al. Autosomal recessive early onset parkinsonism is linked to three loci: PARK2, PARK6, and PARK7. *Neurol Sci* 2002 Sep;23 Suppl 2:S59-S60.
- (69) Voon V, Gao J, Brezing C, Symmonds M, Ekanayake V, Fernandez H, et al. Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain* 2011 May;134(Pt 5):1438-46.
- (70) Bastiaens J, Dorfman BJ, Christos PJ, Nirenberg MJ. Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013 Mar;28(3):327-33.
- (71) Stella F, Radanovic M, Aprahamian I, Canineu PR, de Andrade LP, Forlenza OV. Neurobiological Correlates of Apathy in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Critical Review. *J Alzheimers Dis* 2013 Nov 19.
- (72) Vitale C, Santangelo G, Trojano L, Verde F, Rocco M, Grossi D, et al. Comparative neuropsychological profile of pathological gambling,

hypersexuality, and compulsive eating in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 Apr;26(5):830-6.

- (73) Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Verde F, Grossi D, Barone P. Cognitive dysfunctions and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009 Apr 30;24(6):899-905.