



UNIVERSITÀ DI PISA

**DIPARTIMENTO DI RICERCA TRASLAZIONALE E DELLE
NUOVE TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Tesi di laurea

***“Predittori neuropsicologici e di imaging molecolare dell'outcome cognitivo
nella Malattia di Parkinson: evidenze da uno studio longitudinale su
un'ampia coorte di pazienti”***

Relatori:

Chiar.mo Prof. U. Bonuccelli

Dott. R. Ceravolo

Candidato:

Antonino Bruno

Anno Accademico 2014-2015

INDICE

| | |
|--|-----------|
| RIASSUNTO | 2 |
| INTRODUZIONE | 4 |
| - CAPITOLO I: Concetti generali sulla Malattia di Parkinson..... | 5 |
| - CAPITOLO II: La demenza in corso di Malattia di Parkinson..... | 15 |
| - CAPITOLO III: L'utilizzo della DAT-SPECT nella Malattia di Parkinson | 35 |
| OBIETTIVO DELLO STUDIO | 49 |
| PAZIENTI E METODI | 50 |
| RISULTATI | 56 |
| DISCUSSIONE | 60 |
| CONCLUSIONE | 66 |
| TABELLE E GRAFICI | 67 |
| APPENDICE | 75 |
| BIBLIOGRAFIA | 81 |
| RINGRAZIAMENTI | 94 |

RIASSUNTO

La Malattia di Parkinson, sebbene nota principalmente come disordine del movimento, è una patologia neurodegenerativa clinicamente eterogenea che si associa frequentemente a manifestazioni di tipo non motorio quali disfunzioni autonome, disturbi del tono dell'umore, disturbi del sonno, psicosi, disfunzione cognitiva e talvolta anche demenza.

La demenza, in particolare, interessa nel complesso circa un terzo dei pazienti con Malattia di Parkinson e determina un importante peggioramento della qualità della vita ed una ridotta sopravvivenza del paziente, oltre ad un aumentato stress per il caregiver.

I substrati neuropatologici e neurochimici della demenza in corso di Malattia di Parkinson non sono completamente conosciuti, tuttavia si ritiene comprendano la degenerazione di multiple aree cerebrali e la compromissione di diversi sistemi neurotrasmettitoriali.

Nonostante numerosi fattori, di tipo demografico, genetico, clinico, o rilevati agli studi di neuroimaging, siano stati valutati nelle ultime due decadi al fine di predire lo sviluppo di demenza, attualmente non si conosce alcun test in grado di distinguere con esattezza quale categoria di pazienti con Malattia di Parkinson svilupperanno demenza.

L'obiettivo del presente studio è stato valutare, in un gruppo di pazienti con Malattia di Parkinson, il ruolo predittivo del grado di degenerazione nigrostriatale misurata con SPECT con 123I-FP-CIT al baseline e della performance al baseline al test della copia dei pentagoni dell'outcome cognitivo durante un follow-up di 5 anni.

Sono stati reclutati 96 pazienti con malattia di Parkinson iniziale e tutti sono stati sottoposti a SPECT con 123I-FP-CIT al baseline e ad una valutazione del grado di disabilità motoria, con l'esecuzione della Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) nell'item III, e

delle funzioni cognitive, con l'esecuzione del Mini Mental State Examination (MMSE), al baseline e ogni anno durante i 5 anni di follow-up.

Durante il follow-up, il 18% dei pazienti ha sviluppato demenza. Tali pazienti presentavano, rispetto ai pazienti che non avrebbero sviluppato demenza, valori inferiori di captazione striatale del tracciante al baseline ($p < 0.01$) e mostravano con una frequenza significativamente maggiore una performance errata al test della copia dei pentagoni (60% vs 20%). Significativamente diversi sono risultati inoltre il MMSE all'esordio e il punteggio della bradicinesia, entrambi maggiormente compromessi nei pazienti che avrebbero sviluppato demenza.

È stata eseguita un'analisi di regressione logistica binaria considerando due variabili indipendenti: il valore di captazione striatale media, dicotomizzato in variabile binaria utilizzando come cut-off la mediana del gruppo, e il test della copia dei pentagoni.

Il modello ha mostrato nel complesso la capacità di predire nel 35% dei casi lo sviluppo di demenza ($p < 0.001$). Analogamente significativo è risultato il modello in cui venivano introdotti quali variabili la performance al test della copia dei pentagoni e la captazione media dei caudati. Tale risultato persisteva anche quando nell'analisi venivano considerati come covariate la severità del quadro motorio e la performance cognitiva al baseline.

I risultati di questo studio indicano che il grado di degenerazione nigrostriatale misurata con SPECT con ^{123}I -FP-CIT al baseline e le abilità visuospatiali e costruttive valutate con il test della copia dei pentagoni sono associate all'outcome cognitivo nei pazienti con Malattia di Parkinson, e confermano, come riscontrato da studi precedenti, che sia la degenerazione dopaminergica nigrostriatale che la disfunzione delle aree corticali posteriori, con una possibile azione sinergica, rivestono un ruolo fondamentale nel determinare il rischio di declino cognitivo nei pazienti con Malattia di Parkinson.

INTRODUZIONE

CAPITOLO I

Concetti generali sulla Malattia di Parkinson

La Malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurodegenerativa cronica, progressiva, ad eziologia multifattoriale caratterizzata da un punto di vista anatomopatologico dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera pars compacta (SNpc) e dallo sviluppo di corpi di Lewy nei neuroni dopaminergici residui ¹.

Rappresenta la seconda più frequente patologia neurodegenerativa, preceduta soltanto dalla malattia di Alzheimer, con una prevalenza destinata ad aumentare drammaticamente nei prossimi 20 anni a seguito dell'incremento dell'età media nella popolazione generale ².

La diagnosi della MP è principalmente clinica, e si basa sulla presenza di segni tipici quali bradicinesia, rigidità, tremore ed instabilità posturale, in concomitanza ad una progressione graduale della sintomatologia e ad una risposta sostenuta alla terapia con levodopa.

La Malattia di Parkinson costituisce la forma più frequente di parkinsonismo, ed è comunemente definita idiopatica. Diverse altre sindromi ne condividono i sintomi motori, rendendo difficoltosa la diagnosi differenziale, soprattutto all'esordio.

Epidemiologia

La prevalenza della Malattia di Parkinson aumenta con l'aumentare dell'età. Nei paesi industrializzati è di circa lo 0,3% della popolazione generale, molto rara al di sotto dei 50 anni, di circa l'1% degli individui di età superiore ai 60 anni, e di circa il 4% in quelli di età superiore agli 85 anni ³.

Alcuni studi hanno evidenziato una maggior prevalenza della patologia nei soggetti di sesso maschile rispetto ai soggetti di sesso femminile, sebbene in altri non sia stata confermata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ⁴.

Il tasso di incidenza è compreso tra 8-18/100.000 abitanti anno, con un incremento al di sopra dei 60 anni di età ⁵.

Anatomia patologica

I substrati anatomopatologici della MP sono costituiti principalmente dalla perdita marcata di neuroni dopaminergici nella *sostanza nera pars compacta (SNc)*, che causa una deplezione di dopamina a livello dello striato, e dalla presenza di *corpi di Lewy*, nei neuroni dopaminergici rimanenti.

Tali alterazioni anatomiche possono precedere di due o più decenni la comparsa dei sintomi tipici della MP ⁶. Si ritiene che circa il 60-80% dei neuroni vadano incontro a morte prima che la MP si manifesti clinicamente. I corpi di Lewy sono inclusioni citoplasmatiche singole o multiple, eosinofile, di forma rotonda o allungata che spesso hanno un nucleo centrale denso circondato da un alone chiaro. All'ultrastruttura sono formati da sottili filamenti composti principalmente da alfa-sinucleina.

È da notare che i corpi di Lewy non sono specifici di MP potendo ad esempio essere ritrovati in alcuni parkinsonismi atipici, nella malattia di Hallorvoden-Spatz o in altre patologie.

Le alterazioni suddette non interessano esclusivamente la SNc ma anche diverse altre regioni cerebrali, quali il locus coeruleus, il nucleo peduncolo pontino, il nucleo del rafe, il nucleo motore dorsale del nervo vago, il bulbo olfattorio, il nucleo basale di Meynert (nBM) e la corteccia cerebrale ⁷, dalla cui degenerazione hanno probabilmente origine alcuni sintomi non motori osservati nella MP.

Nella concezione classica, i processi patologici della MP hanno inizio con la degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera. Questa visione è stata messa in dubbio dal neuropatologo Heiko Braak, secondo cui le prime alterazioni anatomiche si verificherebbero nel tegmento del bulbo e del ponte encefalico e nel bulbo olfattorio, procedendo poi nel corso degli anni rostralmente verso la corteccia cerebrale.

Nelle prime fasi- *Braak stages 1 e 2*- i pazienti appaiono asintomatici. Successivamente, con il progredire della patologia – *Braak stages 3 e 4*- si verifica il coinvolgimento della sostanza nera, del mesencefalo, del prosencefalo basale e la comparsa dei sintomi motori

caratteristici della MP. Infine- *Braak stages 5 e 6*- i processi patologici si estendono alla corteccia cerebrale, principalmente a livello dei lobi frontali e temporali ⁸.

Tuttavia la validità e la capacità predittiva della stadiazione di Braak non è universalmente accettata, mancando un effettivo dato quantitativo cellulare da correlare con la descritta sinucleopatia, e non essendo stata osservata alcuna asimmetria nei reperti anatomici, diversamente dalla ben dimostrata asimmetria delle manifestazioni cliniche della MP ^{9 10}.

Fisiopatologia della Malattia di Parkinson

La MP è fondamentalmente una patologia dei nuclei della base, un gruppo di nuclei situati nella porzione basale degli emisferi cerebrali comprendenti la Sostanza nera (pars compacta-SNc- e pars reticolata-SNr), il Globo pallido (interno –GPi- ed esterno- GPe), il neostriato (Nucleo Caudato e Putamen) e il Nucleo Subtalamico (STN).

La deplezione di dopamina a livello di tali nuclei determina un'alterazione funzionale nelle connessioni neuronali con il talamo e la corteccia motoria a cui segue la comparsa della sintomatologia parkinsoniana.

Una serie di meccanismi compensatori potrebbero inizialmente sopperire alla carenza dopaminergica, specialmente nella fase presintomatica della MP, ma diverrebbero insufficiente con il progredire della patologia.

Indipendentemente dal fattore di innesco iniziale che porta alla morte neuronale nella MP, è possibile ipotizzare la presenza sia di fenomeni apoptotici che di necrosi cellulare ¹¹. Sebbene gli esatti meccanismi neurodegenerativi non siano ancora conosciuti, è verosimile che si verifichi una cascata di processi patologici conseguenti all'interazione tra fattori genetici, anomalie della sintesi proteica, stress ossidativo, disfunzioni mitocondriali, eccitotossicità, infiammazione, disregolazione immunitaria, fattori glia-specifici e carenza di fattori trofici.

Il circuito dei nuclei della base

In condizioni normali afferenze eccitatorie glutammatergiche raggiungono i nuclei della base provenienti dall' area supplementare motoria, dall'amigdala e dall'ippocampo.

I neuroni presenti nella SNc garantiscono la quasi totalità dell'apporto dopaminergico striatale con un'influenza sia eccitatoria che inibitoria sui neuroni neostriatali. L'interazione tra le vie nervose afferenti ed efferenti striatali è mediata da interneuroni che utilizzano l'acetilcolina come principale neurotrasmettitore. Le efferenze striatali sono mediate dall' Acido γ -amminobutirrico (GABA) neurotrasmettitore inibitorio. La connessione tra il STN e il GPi e tra il STN e il GPe è eccitatoria, mediata dal glutammato.

Cinque diversi recettori dopaminergici (D1-D5) sono stati caratterizzati nel corso degli anni. I recettori D1 e D2 hanno un'elevata concentrazione nello striato dorsale (motorio) e sono quelli maggiormente rilevanti per la fisiopatologia della MP. I recettori D3, D4 e D5 sono invece prevalenti a livello mesolimbico (D3-D4) e ipotalamo/ippocampale¹² (D5).

È possibile distinguere, molto schematicamente, due vie neuronali efferenti dal neostriato:

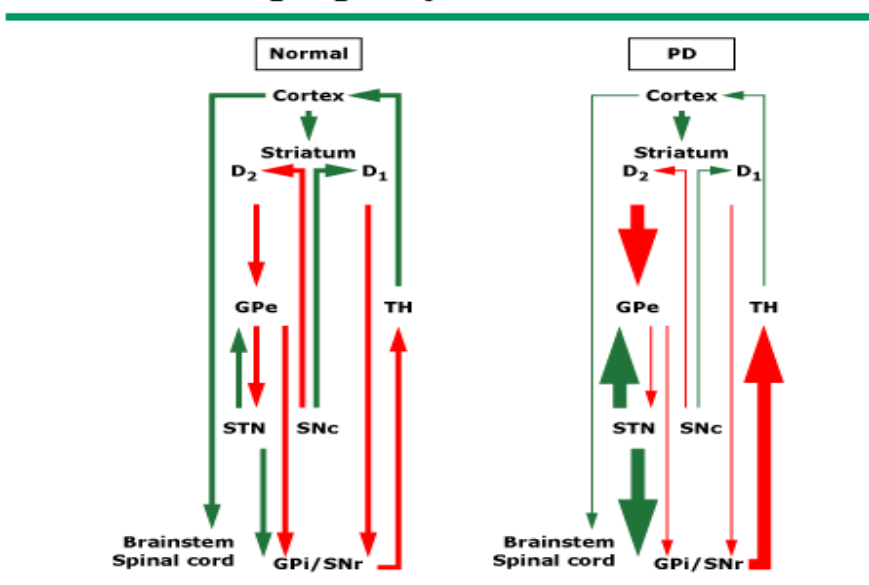
- Una *via indiretta* mediata principalmente dall'azione inibitoria della dopamina sui recettori striatali di tipo D2. In questa via, il neostriato manda efferenze GABAergiche ai neuroni del GPe. Il GPe è a sua volta interconnesso con il STN, da cui dipartono efferenze eccitatorie glutammatergiche al GPi e alla SNr. I neuroni del GPi hanno poi sinapsi GABAergiche con il nucleo ventrolaterale del talamo. Le risultanti efferenze talamiche alla corteccia cerebrale sono eccitatorie.
- Una *via diretta* mediata dall'azione eccitatoria della dopamina sui recettori striatali di tipo D1. In questa via i neuroni neostriatali proiettano direttamente al GPi e alla SNr.

Nella MP, la riduzione del numero di neuroni dopaminergici dal valore normale di circa 500.000 al livello critico di 100.000, determina una deplezione di dopamina a livello del

caudato e del putamen con conseguente relativa iperattività della via indiretta, funzionalmente disinibente il STN.

La ridotta inibizione della via indiretta causa inoltre una disinibizione aggiuntiva alla via d'uscita comune (GPi-SNr). L'aumentato output dal GPi incrementa l'inibizione a livello dei neuroni talamici con conseguente riduzione delle efferenze eccitatorie talamo-corticali, responsabili in ultima analisi della bradicinesia e degli altri segni motori parkinsoniani (Fig.1)

Model of basal ganglia dysfunction



This schematic drawing of the basal ganglia and their connections illustrates the main striato-fugal pathways. In Parkinson disease (PD), the indirect inhibitory pathway mediated via D2 striatal receptors is postulated to be overactive, whereas the direct inhibitory pathway mediated via D1 striatal receptors is underactive. As a result, the main pallidal-thalamic outflow pathway provides excessive inhibitory input to the thalamus, which causes suppression of thalamo-cortical-spinal pathway, manifested clinically by paucity and slowness of movement (bradykinesia). In contrast, altered function in the basal ganglia that occurs with hyperkinetic movement disorders presumably leads to disinhibition of the thalamo-cortical-striatal pathway, manifested clinically by abnormal involuntary movements such as chorea, hemiballism, tics (as seen in Tourette syndrome), and dystonia.

Green: excitatory; Red: inhibitory; GPe: globus pallidus externa; GPi: globus pallidus interna; SNc: substantia nigra pars compacta; SNr: substantia nigra pars reticulata; STN: subthalamic nucleus; TH: ventrolateral nucleus of the thalamus.

UpToDate®

Figura 1: Circuito dei nuclei della base e sua alterazione nella Malattia di Parkinson
(Per gentile concessione di Jankovic et al. : "Etiology and pathogenesis of Parkinson disease")

Eziologia e fattori di rischio

L'eziologia della MP è attualmente sconosciuta. Si ritiene che la patologia consegua ad una combinazione di fattori genetici ed ambientali, variabili da individuo ad individuo ¹³.

Se l'età è il principale fattore di rischio ¹⁴, anche la familiarità e una storia di esposizione a pesticidi hanno mostrato una correlazione con lo sviluppo della malattia.

I molti altri fattori di rischio suggeriti, tra cui il consumo di latte, l'obesità, vivere in aree urbane o industrializzate con esposizione a rame, manganese e piombo, una dieta ad alto contenuto di ferro, non hanno avuto un riscontro statisticamente significativo negli studi epidemiologici effettuati.

Una correlazione inversa allo sviluppo della MP è stata invece riscontrata per il fumo di sigaretta, il consumo di caffeina ¹⁵, l'attività fisica da moderata ad intensa ¹⁶ e l'assunzione di ibuprofene ¹⁷.

Sebbene la gran parte dei casi di MP sembrano essere sporadici, sempre più evidenze supportano la presenza di una predisposizione genetica allo sviluppo della MP, in particolare quando l'età d'esordio della sintomatologia è inferiore ai 50 anni.

Attualmente circa il 10% dei casi di MP hanno un'eziologia monogenica conosciuta. Almeno 13 loci e 9 geni sono associati alla malattia sia con modalità di trasmissione autosomica dominante (PARK1 and PARK4/ α -Sinucleina; PARK5/UCHL1; PARK8/LRRK2; PARK11/GIGYF2; PARK13/Omi/Htra2) che autosomica recessiva (PARK2/Parkin; PARK6/PINK1; PARK7/DJ-1; PARK9/ATP13A2) ¹⁸.

Manifestazioni cliniche della Malattia di Parkinson

Il quadro clinico della MP è caratterizzato tipicamente dalla presenza di tremore, bradicinesia e rigidità.

Un quarto segno, l'instabilità posturale, è comunemente considerato distintivo della patologia, sebbene si manifesti per lo più in una fase avanzata della stessa ¹⁹.

Il tremore nella MP è classicamente un tremore di riposo, a frequenza compresa tra 3 e 7 Hz. In genere esordisce in maniera asimmetrica a livello di un arto superiore, per poi diffondersi successivamente a livello controlaterale ²⁰. Può accentuarsi con l'acquisizione

di determinate posture o con l'azione. Anche gli arti inferiori, le labbra, e la lingua possono essere coinvolti, mentre raro è l'interessamento del capo ²¹. Alcuni pazienti con MP possono avere un tremore cosiddetto *riemergente*, ossia un tremore posturale che compare dopo una latenza di alcuni secondi con una frequenza simile al tremore di riposo della MP²².

La bradicinesia, intesa come una lentezza diffusa nel movimento, è probabilmente la principale causa di disabilità nei pazienti con MP.

Clinicamente si manifesta con una diminuzione della destrezza manuale e digitale, se sono interessati gli arti superiori (I pazienti possono ad esempio lamentare difficoltà nell'abbottonare i vestiti, utilizzare il mouse o digitare in una tastiera) o con alterazioni della deambulazione, tipica è l'andatura "strisciante e a piccoli passi", se sono interessati quelli inferiori. Più tardivo è lo sviluppo di freezing e festinazione.

La rigidità è definita come un'aumentata resistenza del muscolo allo stiramento passivo. Si sviluppa in circa il 90% dei pazienti con MP ²³ e, così come il tremore o la bradicinesia, insorge spesso unilateralmente.

L'instabilità posturale, che causa una sensazione di disequilibrio ed un aumento del rischio di cadute, in genere è un sintomo tardivo della MP. Una comparsa precoce nel corso della patologia deve essere valutata per un'eventuale diagnosi differenziale con altre forme di parkinsonismo, quali l'Atrofia Multisistemica (AMS) o la Paralisi Soprannucleare Progressiva.

Sulla base del fenotipo clinico è stata proposta una suddivisione della MP in: prevalentemente tremorigena, rigido-acinetica, con instabilità posturale e difficoltà nella marcia.

In diversi studi la forma prevalentemente tremorigena è stata associata ad una più lenta progressione e ad una minore compromissione neuropsicologica ²⁴.

In aggiunta alle suddette manifestazioni cliniche, distintive della MP, numerosi altri segni "motori", tra cui ipomimia, disfagia, scialorrea, micrografia, vengono comunemente osservati durante il decorso della malattia.

Sintomi non motori

Nonostante sia nota principalmente come disordine del movimento, la MP è attualmente considerata una patologia complessa in cui alle caratteristiche manifestazioni motorie si accompagnano, e talvolta precedono, alterazioni di tipo non motorio e neuropsichiatrico ²⁵ in grado di incidere negativamente, ed in maniera spesso indipendente dalle alterazioni motorie, sulla qualità della vita e sulla prognosi del paziente.

In uno studio multicentrico su circa 1000 pazienti con MP, nel 97% dei pazienti è stata individuata la presenza di sintomi non motori ²⁶. Tra questi, assai frequente nei pazienti con MP è lo sviluppo di disfunzione cognitiva, demenza, psicosi, allucinazioni, disturbi del tono dell'umore, disturbi del sonno e disfunzioni autonome.

Diagnosi di Malattia di Parkinson

La diagnosi di MP è essenzialmente clinica e basata allo stato attuale sull'identificazione, obiettiva ed anamnestica, di segni e sintomi caratteristici della patologia e sull'esclusione di eventuali sintomi atipici.

Allo scopo di standardizzare e sistematizzare la diagnosi di MP sono stati elaborati specifici criteri diagnostici, tra cui i maggiormente utilizzati sono quelli elaborati dalla *UK Parkinson's Disease Brain Bank* e i criteri di *Gelb*.

I criteri della *UK Brain Bank* sono strutturati in tre fasi che comprendono, rispettivamente, elementi per la diagnosi di una sindrome parkinsoniana, per l'esclusione di altre forme e a supporto della diagnosi di malattia di Parkinson vera e propria. Essi richiedono infatti in primo luogo la presenza di bradicinesia e almeno un sintomo tra rigidità, tremore a riposo o instabilità posturale; prevedono inoltre l'esclusione di altre cause reversibili di sindrome parkinsoniana (per esempio ictus, trauma cranico, patologie neoplastiche, trattamento con neurolettici) e la presenza, in combinazione con i primi due o più sintomi, di tre o più segni tra esordio unilaterale, tremore a riposo, progressione, asimmetria persistente, risposta (70-100%) alla L-dopa, discinesie gravi indotte da L-dopa, risposta alla L-dopa per cinque anni o più e decorso clinico di 10 anni o più.

I criteri di Gelb richiedono, invece, la presenza di almeno due o tre sintomi tra tremore a riposo, bradicinesia, rigidità o esordio unilaterale, l'esclusione di altre possibili cause di sindrome parkinsoniana (per esempio demenza precedente ai sintomi motori, disautonomia grave non ascrivibile all'uso di farmaci, lesioni focali cerebrali o uso di neurolettici) e una risposta sostanziale e sostenuta alla L-dopa o ai dopamino-agonisti.

Gelb identifica in questo modo, e in relazione a un criterio temporale di comparsa dei sintomi, una malattia di Parkinson possibile e una probabile, riservando la diagnosi definitiva alla conferma post-mortem.

Sebbene non esistano test diagnostici di MP, tecniche di imaging strutturale (TC, RM, TCS) e funzionale (PET, SPECT, fMRI) possono, specialmente in presenza di un quadro clinico non dirimente, essere utilizzati come ausilio per escludere altre forme di parkinsonismo.

In una percentuale estremamente esigua di casi è possibile formulare una diagnosi conclusiva sulla base di specifiche mutazioni genetiche che si sono rivelate associate all'insorgenza di MP.

Diagnosi differenziale

Un'accurata diagnosi differenziale tra Malattia di Parkinson idiopatica ed altre forme di parkinsonismo è necessaria al fine della gestione complessiva del paziente, soprattutto alla luce della diversa risposta al trattamento farmacologico e della diversa prognosi nelle varie forme.

Numerose altre sindromi neurodegenerative (i cosiddetti "*Parkinson plus*"), tra cui atrofia multisistemica (MSA), paralisi sopranucleare progressiva (PSP), degenerazione corticobasale (CBD), demenza a corpi di Lewy (LBD), condividono i sintomi e i segni motori tipici della MP, inoltre altre sindromi parkinsoniane possono conseguire a trattamento con farmaci antidopaminergici, a un quadro di coinvolgimento cerebrovascolare sottocorticale, a patologie metaboliche, infettive, infiammatorie (*parkinsonismi secondari*) o ad altre patologie degenerative.

La distinzione tra la MP e le altre cause di parkinsonismo può essere complessa, specialmente nelle fasi iniziali della patologia. Indagini sull'accuratezza diagnostica della

MP e delle altre forme di parkinsonismo in pazienti in trattamento con farmaci antiparkinsoniani hanno confermato la diagnosi di parkinsonismo soltanto nel 74% dei casi, mentre esami biotipici post-mortem in pazienti con precedente diagnosi clinica di MP hanno dimostrato un errore diagnostico in circa il 25% dei casi ²⁷.

Trattamento della Malattia di Parkinson

Il trattamento della Malattia di Parkinson è multidisciplinare e deve tener conto di numerosi fattori tra cui la sintomatologia motoria e non motoria, l'età del paziente e le eventuali comorbidità .

Allo stato attuale non esiste un trattamento risolutivo in grado di migliorare la degenerazione e arrestare la progressione di malattia. Le strategie terapeutiche adottate, farmacologiche, non farmacologiche, o chirurgiche, hanno pertanto una efficacia sintomatica, mirata al controllo dei sintomi senza capacità di interferire, modificandolo, con il decorso della malattia.

Per quanto riguarda il trattamento dei sintomi motori, una serie di farmaci vengono comunemente utilizzati: levodopa, inibitori periferici della dopa-decarbossilasi, dopamino agonisti, inibitori delle monammino-ossidasi di tipo B, inibitori delle catecolo-O-metiltransferasi, farmaci ad azione anticolinergica, amantidina e altri.

Nonostante la levodopa sia il farmaco maggiormente efficace nel trattamento dei sintomi motori della MP ²⁸, l'utilizzo nella pratica clinica viene, quando possibile, ritardato al fine di modificare i tempi di comparsa degli effetti indesiderati da trattamento a lungo termine (tra cui i più frequenti sono le discinesie motorie) e il deterioramento della risposta.

In casi selezionati è possibile attuare metodiche neurochirurgiche quali la stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico e del globo pallido interno con una dimostrata efficacia sul controllo dei sintomi motori, in associazione o no alla terapia farmacologica ²⁹. Attualmente non appare univoca l'indicazione ai trattamenti per i diversi sintomi non motori, considerando anche la scarsa efficacia di alcuni di essi o la non tollerabilità di altri.

CAPITOLO II

La demenza in corso di Malattia di Parkinson

La Malattia di Parkinson, sebbene nota principalmente come disordine del movimento, è una patologia neurodegenerativa clinicamente eterogenea che si associa, nella quasi totalità dei pazienti, a manifestazioni di tipo non motorio quali disfunzioni autonome, disturbi dell'umore, disturbi del sonno, psicosi e disfunzione cognitiva.

La disfunzione cognitiva in particolare, diversamente da quanto affermato in origine da James Parkinson nella “shaking palsy”³⁰, è comunemente presente nei pazienti con MP³¹ e può evolvere fino allo sviluppo di una vera e propria demenza con conseguente peggioramento della qualità della vita, ridotta sopravvivenza e aumentato stress per il caregiver^{32 33 34}.

Concetti generali sulla demenza

La demenza, o disturbo neurocognitivo maggiore, e ancor più il “mild cognitive impairment” (MCI) sono condizioni difficili da definire nella MP. La loro diagnosi nella popolazione generale è sostenuta essenzialmente dalla anamnesi e confermata dalla valutazione psicometrica il cui scopo è quello di identificare la compromissione di almeno un dominio cognitivo (memoria, capacità di linguaggio, funzioni esecutive, capacità di apprendimento, capacità motorie e sociali) di entità tale da causare una compromissione del funzionamento nelle attività di vita quotidiana. Nel caso del MCI non dovrà invece essere presente una interferenza significativa del deficit cognitivo con le funzioni svolte dal paziente³⁵.

I quattro domini cognitivi che possono risultare principalmente compromessi nella MP la memoria (capacità di apprendere, conservare e richiamare nuove informazioni), il linguaggio (la capacità di esprimere e comprendere informazioni), la funzione visuo-

spaziale (la capacità di manipolare e risolvere informazioni non verbali, grafiche o geografiche) e le funzioni esecutive (capacità di produrre un pensiero astratto, pianificare eventi futuri, risolvere problemi, mantenere o distogliere volontariamente l'attenzione da un oggetto e affrontare più di un pensiero nello stesso momento).

La coesistenza del disturbo motorio e la peculiarità del declino cognitivo in corso di MP ha suggerito la necessità di criteri specifici che sono stati oggetto specifico del lavoro di una task force della Movement Disorder Society^{31 36}.

I criteri essenziali sono rappresentati dalla diagnosi di MP secondo i criteri del Queen Square Brain Bank e dalla evidenza di un lento declino cognitivo in almeno 2 funzioni sulle quattro definite da attenzione, memoria, funzioni esecutive e visuospaziali. Il deficit mnesico non è essenziale alla diagnosi di MP con demenza (MPD).

Dal punto di vista pratico inoltre sono stati proposti³⁷ due livelli di diagnosi: un primo livello di più rapida realizzazione che richiede età <80, MMSE<26, scolarità>10anni, ricaduta funzionale e deficit in almeno uno dei quattro domini cognitivi sopra riportati. Il livello II è invece caratterizzato da una estesa batteria di test comportamentali e cognitivi.

Incidenza e prevalenza della demenza in corso di malattia di Parkinson

L' esatta definizione della prevalenza e incidenza della demenza in corso di MP (MPD) è piuttosto controversa. Gran parte dell' enorme variabilità dei dati in letteratura deriva oltre che dalle differenti popolazioni oggetto di studio, dalla scelta dei criteri diagnostici da utilizzare e in ogni caso dalla difficoltà a definire quanto del deficit funzionale sia attribuibile alla componente motoria e quanto alla componente cognitiva.

In studi prospettici il tasso di incidenza di demenza in pazienti con MP è stato stimato tra 95 e 107 per 1000 pazienti l'anno, ossia circa cinque o sei volte superiore rispetto alla popolazione di controllo^{38 39}.

La prevalenza, a seconda delle caratteristiche della popolazione studiata e dei criteri utilizzati per la diagnosi, sembra variare tra il 10 e il 40% dei casi. Secondo quest'ultimo valore la demenza in corso di MP dovrebbe essere considerata la seconda causa di demenza nella popolazione generale.

In una revisione sugli studi di prevalenza della demenza nei pazienti con MP, Aarsland et al. hanno individuato, utilizzando specifici criteri di inclusione ed esclusione, una prevalenza di demenza compresa tra il 24 e il 31% dei pazienti con MP. La MP sarebbe inoltre la causa del 3- 4% dei casi di demenza nella popolazione generale ⁴⁰.

Un recente studio di coorte ha riscontrato per i pazienti con MP una probabilità cumulativa di sviluppare demenza a 10 anni dalla diagnosi pari al 46% ²⁴. In uno studio precedente tale probabilità veniva stimata a circa l'80% dopo 20 anni di follow-up ⁴¹.

Fattori di rischio e fattori predittivi per la demenza in corso di malattia di Parkinson

Negli studi condotti durante le ultime due decadi sono stati identificati, sebbene in maniera non sempre univoca, diversi fattori di rischio per lo sviluppo di demenza in corso di MP.

In accordo a quanto dimostrato per la popolazione generale, fattori demografici quali l'età avanzata o un minor livello d'istruzione sono stati associati ad un aumentato rischio di MPD.

Sebbene sia l'età all'esordio della MP sia l'età corrente siano correlate in molti studi, quando entrambe sono inserite in una analisi multivariata soltanto la seconda è stata correlata con l'effettivo rischio di demenza ^{42 43}.

Anche alcuni fattori malattia dipendenti, quali il grado di severità dei segni extrapiramidali, l'utilizzo di una dose maggiore di levodopa, l'assunzione di farmaci anticolinergici sono stati correlati allo sviluppo di MPD ^{39 44}.

Particolarmente interessante è la relazione tra la tipologia dei sintomi motori e il rischio di demenza. Numerose evidenze infatti suggeriscono che il fenotipo clinico caratterizzato da instabilità posturale e disturbi della marcia (postural instability gait disorder PIGD) sia associato a un maggior rischio di demenza rispetto al tipo con prevalenza di tremore. In uno studio prospettico con follow up di 8 anni nessun paziente con MP a fenotipo prevalentemente tremorigeno ha sviluppato demenza, mantenendo un punteggio stabile al Mini Mental State examination (MMSE), mentre i pazienti con fenotipo PIGD al momento della diagnosi, o che ne sviluppavano le caratteristiche successivamente, hanno mostrato un'incidenza significativamente maggiore di demenza ed un peggioramento del

punteggio al MMSE ⁴⁵. Questi sintomi motori, peraltro scarsamente responsivi alla L-dopa e quindi verosimilmente mediati da diversi sistemi neurotrasmettitoriali, si associano ad una più rapida progressione di malattia e a un più rapido declino cognitivo che possono quindi predire il successivo sviluppo di demenza ⁴⁶.

Oltre alla tipologia dei sintomi motori, diversi sintomi non motori, comprendenti disturbi del sonno REM (REM sleep Behavior Disorder RBD), depressione, allucinazioni visive, potrebbero avere un ruolo nel predire la MPD ^{47 48 39}. In uno studio condotto su 42 pazienti con MP non dementi, Postuma et al. hanno riscontrato che dopo 4 anni di follow-up il 48% dei 27 pazienti con MP aventi RBD (diagnosticato attraverso analisi polisonnografica) sviluppava demenza, contro lo 0% dei pazienti non aventi RBD ⁴⁷.

Lo stesso profilo neuropsicologico alla valutazione basale può influenzare il successivo sviluppo di demenza. Un deficit di fluenza semantica e un'esecuzione errata del test della copia dei pentagoni si sono ad esempio mostrati predittivi di MPD durante 10 anni di follow up nello studio CamPaIGN di Williams-Gray et al. ²⁴. L'associazione tra l'esecuzione errata al baseline del test della copia dei pentagoni ed un più rapido declino cognitivo è stata recentemente confermata da Kaul et al. in uno studio su 224 pazienti con MP aventi un MMSE ≥ 26 . Dopo un periodo di follow-up di almeno 2 anni (6 anni in media, con un range di 2-23 anni) i pazienti che all'inizio dello studio ricopiavano in maniera non corretta i pentagoni (40 uomini e 40 donne) hanno mostrato un declino cognitivo annuo quasi tre volte maggiore rispetto al gruppo di pazienti che eseguivano correttamente il test (83 uomini e 61 donne) ⁴⁹.

Utili a fini predittivi sembrano inoltre essere alcuni test di imaging funzionale e strutturale. Ravina et al. hanno recentemente studiato la correlazione tra il grado di denervazione dopaminergica striatale, rilevata mediante DAT Scan effettuato entro 2 anni dalla diagnosi di MP, e lo sviluppo di sintomi motori e non motori dopo 5 o 6 anni di follow-up. I pazienti con minori livelli basali di captazione striatale di radiofarmaco hanno mostrato una maggior frequenza sia di disabilità conseguente alla sintomatologia motoria sia di declino cognitivo, psicosi e depressione ⁵⁰. In un altro studio prospettico effettuato su 97 pazienti con MP ⁵¹ anche la presenza di atrofia ippocampale e della sostanza bianca encefalica, rilevata mediante RM al baseline, ha dimostrato una significativa correlazione con lo sviluppo sia di MCI che di MPD.

Per quanto riguarda la possibile presenza di fattori di rischio genetici per lo sviluppo di MPD, gli studi condotti finora non hanno portato a risultati conclusivi anche se la familiarità per MP aumenta il rischio di sviluppare demenza suggerendo quindi un legame almeno in parte geneticamente determinato tra queste condizioni ⁵².

L'aplotipo H1 della MAPT (proteina Tau associata ai microtubuli) è risultato associato in diversi studi non soltanto ad un maggior rischi di sviluppare MP sporadica ma anche ad un più rapido declino cognitivo e allo sviluppo di demenza ^{53 24 54}.

Un'associazione simile è stata individuata per la mutazione della glucocerebrosidasi (GBA), notoriamente legata allo sviluppo della Malattia di Gaucher, i cui portatori sembrano avere un rischio di sviluppare demenza circa 5 volte superiore rispetto alla popolazione di controllo ⁵⁵.

Non completamente chiarito è invece il ruolo dell'apolipoproteina E ε4 (APOE ε4) che, sebbene incrementi la suscettibilità alla Malattia di Alzheimer ⁵⁶, da lavori più recenti non sembra incrementare il rischio di MPD. In un'analisi condotta su 406 pazienti con MP di cui 129 aventi MPD, Zhu et al. non hanno riscontrato una differenza statisticamente significativa di portatori di APOE ε4 nel gruppo dei pazienti con MPD rispetto al gruppo di pazienti con MP non dementi (24.3% contro 31.2% rispettivamente) ⁵⁷.

Pur considerando quanto suddetto, è possibile affermare che, nonostante fattori in grado di predire lo sviluppo di MPD vengano costantemente ricercati, attualmente non si conosce alcun test in grado di distinguere con esattezza quale categoria di pazienti con MP svilupperanno demenza. Ad oggi i risultati maggiormente attendibili sembrano derivare dalla combinazione di differenti fattori predittivi ⁵⁸.

Caratteristiche cliniche della demenza in corso di malattia di Parkinson

Le caratteristiche cliniche della MPD sono variabili, probabilmente a causa sia della sottostante eterogeneità anatomopatologica della malattia ⁵⁹ che della concomitante presenza di altri fattori, quali comorbidità, effetti collaterali della terapia farmacologica, disturbi dell'umore e disturbi metabolici ⁶⁰.

Le disfunzioni cognitive più comunemente osservate in corso di MP riguardano il dominio attentivo, delle funzioni esecutive e visuo-spaziale ³¹. Il deficit cognitivo nei pazienti con

MP è presente già nelle fasi precoci della malattia, sebbene i test comunemente utilizzati per la valutazione delle funzioni cognitive globali (quali ad esempio il MMSE) possano inizialmente risultare nella norma ⁶¹. Muslimovic et al. studiando in dettaglio una coorte di 115 pazienti con MP “de novo” (età 66.2 ± 10 anni, durata di malattia 18.8 ± 10 mesi, istruzione 11.7 ± 2 anni) hanno osservato che, rispetto ai controlli (soggetti sani facenti parte della popolazione generale assimilabili per età ed istruzione), quasi tutti i pazienti con MP ottenevano punteggi significativamente peggiori nei test di valutazione delle funzioni esecutive, circa il 50% mostrava deficit visuospatiali, e il 45% aveva deficit mnesici ⁶². Gli stessi autori hanno inoltre evidenziato come la performance cognitiva dei pazienti con MP di nuova diagnosi peggiorava in modo importante dopo 3 anni, circa il 50% presentava infatti declino cognitivo e il 9% sviluppava demenza ⁶³.

L’alterazione delle funzioni esecutive, in particolare, costituisce la caratteristica centrale della MPD. I pazienti hanno problemi principalmente quando svolgono compiti guidati da stimoli interni, hanno difficoltà nello shifting attentivo mentre compiono meno errori di perseverazione (diversamente quindi dai pazienti con lesioni frontali corticali).

Talora la presentazione clinica può essere più complessa e nel singolo paziente difficilmente distinguibile da quella che interviene in corso di Malattia di Alzheimer (MA). Quando però si confrontano gruppi di malati con MPD o MA le differenze emergono più chiaramente. Se infatti sia alterazioni della memoria semantica che episodica siano presenti in entrambe le condizioni, questi sono più gravi in corso di MA. Inoltre i pazienti con MPD migliorano la performance mnesica quando questa è sollecitata da stimoli esterni a suggerire che diversamente dalla MA il deficit sia non tanto nella codifica e conservazione delle informazioni quanto nel suo richiamo. Anche il riscontro di allucinazioni, fluttuazioni cognitive, depressione e disturbi del sonno, frequenti nei pazienti con MPD, potrebbero essere utili nella diagnosi differenziale con la MA ⁶⁴.

Le caratteristiche cognitive della MPD sono invece molto simili, e spesso indistinguibili, da quelle riscontrate nella demenza con Corpi di Lewy (DLB) ^{31 64 65}.

Il criterio distintivo tra le due entità è infatti di tipo temporale, parlando di DLB se la demenza si sviluppa entro 1 anno dall’insorgenza dei sintomi motori, o di MPD se la demenza si sviluppa successivamente ⁶⁶.

I pazienti con MP possono inoltre presentare sintomi neuropsichiatrici quali depressione, ansia, apatia, allucinazioni e sensazione di delusione ³¹. In alcuni casi è rilevabile un

disturbo del controllo degli impulsi caratterizzato principalmente da gambling patologico, iperfagia o aumento del desiderio sessuale, molto probabilmente conseguente alla terapia dopaminergica piuttosto che agli specifici processi neurodegenerativi della MP e della MPD ⁶⁷.

Correlati morfologici e funzionali della demenza in corso di malattia di Parkinson

Le conoscenze sulle caratteristiche morfologiche e funzionali della demenza in corso di MP provengono essenzialmente da studi di neuroimmagine e da evidenze anatomicopatologiche, limitate però dal fatto di derivare spesso da soggetti in fase avanzata di malattia.

Gli studi di neuroimmagine effettuati nel corso degli anni non hanno ottenuto risultati univoci, verosimilmente anche a causa dell' eziologia multifattoriale della MPD.

Sebbene alcuni di questi non abbiano individuato nessuna specifica anomalia ai pattern di RM nei pazienti con MPD ⁶⁸, altri hanno identificato un' atrofia del lobo temporale e, in particolare, dell'ippocampo, addirittura più grave di quella identificata nella MA ⁶⁹. La relazione tra atrofia ippocampale e declino cognitivo è stata recentemente confermata da Kandiah et al. in uno studio condotto su 97 pazienti con MP (età 65.3 ± 7.7 anni, scolarità 10.3 ± 3.4 anni) dove, normalizzando i dati per età e fattori di rischio vascolare, l'atrofia ippocampale, osservata tramite RM al baseline, è risultata essere un importante fattore predittivo per la progressione sia da MP senza deficit cognitivo a MP con MCI, che da MP con MCI a MPD ⁵¹.

In un altro studio di RM effettuato su 84 pazienti con diagnosi di MP, Weintraub et al. hanno riscontrato che i soggetti aventi MPD erano caratterizzati da un pattern di atrofia non soltanto ippocampale, ma anche della corteccia prefrontale e dei lobi parietale e occipitale ⁷⁰. Anche Bissessur et al. in una revisione sugli studi con SPECT di flusso hanno documentato, nei pazienti con MPD, la presenza di una frequente ipoperfusione frontale e di alterazioni bilaterali a livello temporo-parietale ⁷¹.

Ekman et al. ⁷², hanno invece utilizzato la risonanza magnetica funzionale (fMRI) per valutare le aree di attivazione cerebrale durante una prova di working memory, il cui

deficit sembra conseguire ad una disfunzione della circuiteria fronto-striatale, in gruppo di pazienti con MP non trattata farmacologicamente, con o senza MCI. Rispetto ai controlli, i pazienti con MP mostravano un'ipoattivazione in diverse regioni cerebrali, inclusi lo striato a livello bilaterale e le corteccie frontali. Inoltre, tra i pazienti con MP, quelli aventi MCI presentavano un'ulteriore ipoattivazione a livello della porzione dorsale del nucleo caudato di destra e della corteccia cingolata anteriore bilaterale. In accordo a quanto osservato alla fMRI, nei pazienti con MP aventi MCI la captazione di tracciante per il DAT alla SPECT nel nucleo caudato di destra era minore rispetto a quella dei pazienti con MP non aventi MCI. Tali risultati confermano, così come riscontrato in altri lavori, il ruolo della disfunzione fronto-striatale nello sviluppo della working memory e in generale del deficit delle funzioni esecutive.

La SPECT con un tracciante diretto contro il trasportatore vescicolare della acetilcolina ha inoltre identificato nei pazienti con MPD una riduzione diffusa della captazione di tracciante, simile a quello presente nella MA ⁷³.

Alterazioni riguardanti il sistema di trasmissione colinergico sono stati confermati anche in un altro studio di neuroimmagine, in cui una maggiore iperintensità della sostanza bianca nel sistema di trasmissione colinergico (la cui correlazione con la performance cognitiva è ben conosciuta nei pazienti con MA) è stata riscontrata nei pazienti con MPD rispetto ai soggetti con MP privi di deficit cognitivo ⁷⁴.

Numerosi studi hanno cercato di indagare il substrato anatomopatologico della MPD. La revisione di questi lavori consente di individuare essenzialmente tre possibili fenotipi: la presenza di corpi di Lewy nel lobo limbico o corticale, la coesistenza di reperti tipici della malattia d'Alzheimer (MA) (placche amiloidee e grovigli neurofibrillari) e una patologia sottocorticale.

Nel 2002 Apaydin et al. valutando autopticamente 12 pazienti con diagnosi clinica di MP che hanno sviluppato demenza almeno 4 anni dopo l'insorgenza della sintomatologia parkinsoniana, hanno osservato che la densità dei corpi di Lewy a livello corticale sembra essere 5 volte maggiore nei pazienti con MPD rispetto a quella dei pazienti non dementi ⁷⁵. La maggior parte degli studi successivi hanno poi confermato la relazione tra l'accumulo dei corpi di Lewy a livello neocorticale e limbico e lo sviluppo di MPD ^{76 77 78}. Sebbene tale reperto appaia come il principale substrato anatomopatologico della demenza in corso di MP ⁷⁹ l'associazione tra la presenza di corpi di Lewy in specifiche aree corticali e il

conseguente sviluppo di deficit cognitivo è a tutt'oggi dibattuta. Ad esempio se in uno studio autoptico retrospettivo la severità del declino cognitivo nella MPD è risultata correlata con la deposizione di corpi di Lewy a livello della corteccia frontale e del giro del cingolo ⁸⁰, in un altro studio questa associazione non è stata confermata, mentre è stata individuata una relazione statisticamente più significativa con la presenza di corpi di Lewy a livello del lobo temporale ⁸¹. In ogni caso è importante sottolineare come non tutti i pazienti con MP e deposizione di corpi di Lewy a livello corticale sviluppano demenza ⁸² ⁷⁷.

Ormai ben dimostrata è la presenza, nei pazienti con MPD, anche di una più alta concentrazione corticale e limbica di aggregati proteici tipici della MA (sia placche amiloidee che grovigli neurofibrillari). A conferma di ciò, in uno studio recente Compta et al. hanno riscontrato, valutando quantitativamente su 56 pazienti con MP la densità sia dei corpi di Lewy a livello corticale sia dei reperti patologici tipici della MA, che la combinazione di entrambi gli elementi ha una correlazione più stringente con lo sviluppo della MPD ⁸³. Diverse evidenze neuropatologiche hanno inoltre mostrato una quantità significativamente maggiore di corpi di Lewy e di placche amiloidee negli ippocampi dei pazienti con MPD rispetto ai pazienti con MP non dementi che potrebbe determinare l'atrofia del lobo temporale mesiale specifica della MPD ⁷⁷ ⁸⁴ e il conseguente deficit mnesico clinicamente rilevabile.

Un importante studio longitudinale che ha monitorato per 20 anni pazienti con MP ha mostrato che la correlazione tra disfunzione cognitiva e substrato anatomopatologico è variabile e dipendente dall'età di insorgenza della MP. Sembrerebbe che nei pazienti con età d' insorgenza di MP inferiore ai 60 anni il progressivo deterioramento delle funzioni cognitive sia strettamente associato, in accordo all'ipotesi di Braak, alla diffusione dei corpi di Lewy dal tronco encefalico al sistema limbico e, infine, alle aree associative neocorticali ⁸⁵ ⁸⁶. Di contro, nei pazienti con MP insorta in età superiore ai 70 anni la demenza sembra svilupparsi più precocemente (a meno di 10 anni dall'insorgenza della malattia), la distribuzione dei corpi di Lewy non segue la stadiazione di Braak, e la densità sia delle placche amiloidee che dei grovigli neurofibrillari è significativamente più alta, con almeno il 15-20% dei pazienti presi in esame che soddisfacevano i criteri per MA concomitante.

Per quanto riguarda la patologia sottocorticale, la perdita cellulare nella sostanza nera, in particolare la porzione mediale, è stata correlata con il deficit cognitivo nella MP⁸⁷. Questa è la porzione della SN che proietta al nucleo caudato e quindi sarebbe coinvolta nel circuito associativo da esse sotteso. Inoltre nello striato dei pazienti con MPD è stata ritrovata una maggior concentrazione di corpi di Lewy⁸⁸ e di placche amiloidee rispetto a quella riscontrata nei pazienti con MP privi di disfunzione cognitiva, suggerendo una possibile correlazione tra la patologia striatale e lo sviluppo di demenza. A tal proposito, uno studio su 92 pazienti con MPD ha individuato 4 casi con una diffusione corticale di corpi di Lewy minima, che invece mostravano o segni di sofferenza vascolare o la presenza di corpi di Lewy a livello sottocorticale⁷⁷.

Ben documentata è inoltre l'associazione tra lo sviluppo precoce di corpi di Lewy nell'Area Tegmentale Ventrata e nel Locus Coeruleus⁷, che sottende alla degenerazione massiva delle vie afferenti dopaminergiche e noradrenergiche mesocorticali tipica della MPD, e il deficit rispettivamente delle funzioni esecutive e dello shifting attentivo^{84, 89}. Anche il Nucleo Basale di Meynert è precocemente interessato dalla deposizione di corpi di Lewy nella MP. L'accumulo di α -sinucleina a questo livello correla con la morte neuronale e lo sviluppo di MPD⁸⁴. È interessante a tal proposito il riscontro nei pazienti con MPD di una significativa riduzione dell'innervazione colinergica ippocampale⁸⁴ suggerendo come la disfunzione del NBM e del lobo temporale mesiale potrebbero interagire nel determinare il deficit delle capacità di memoria.

Il profilo neurochimico nella demenza in corso di malattia di Parkinson

Il profilo neurochimico della MPD non è a tutt'oggi completamente conosciuto, sebbene coinvolga molto probabilmente più sistemi neurotrasmettitoriali, la cui importanza relativa sembra variare nel singolo paziente.

Il deficit dopaminergico, che caratterizza la MP è stato considerato anche per lo sviluppo dei sintomi cognitivi. La sindrome disesecutiva in particolare è stata correlata alla disfunzione di alcune aree della corteccia pre-frontale strettamente connesse con i nuclei della base attraverso circuiti paralleli cortico-striatali dopamino dipendenti^{90 91}. Le alterazioni delle funzioni esecutive, intese come tutte quelle funzioni corticali superiori

deputate al controllo e alla pianificazione del comportamento, sono spesso presenti già al momento della diagnosi di MP e potrebbero far parte della sintomatologia pre-motoria che precede la manifestazione clinica della malattia ⁹². Il deficit cognitivo tende a peggiorare con la progressione della MP ⁹³ e in alcuni studi è risultato predittivo per lo sviluppo di demenza, nonostante su quest'ultimo punto siano necessari ulteriori dati ⁹⁴. Studi di RM funzionale in pazienti con MP hanno correlato il deficit della capacità di set shifting (spostamento flessibile dell'attenzione sulle informazioni rilevate) e della working memory ad un'ipoattivazione nei circuiti fronto-striatali che connettono la corteccia prefrontale dorsolaterale e ventrolaterale, lo striato ed il talamo ⁹⁵⁻⁹⁷. L'ipoattivazione era presente soltanto durante le prove che richiedevano una co-attivazione striatale, suggerendo come fattore determinante il deficit esecutivo nella MP la disfunzione striatale piuttosto che la disfunzione frontale.

Le vie di trasmissione neuronali dopamino dipendenti che sottostanno alla sindrome disesecutiva nella MP potrebbero inoltre non essere limitati alla circuiteria fronto-striatale. L'area tegmentale ventrale (A10), localizzata a livello mesencefalico, proietta diffusamente alla corteccia prefrontale, insulare, e cingolata. Attraverso il rilascio di dopamina modula i recettori D2 prefrontali facilitando così la flessibilità cognitiva, ossia la capacità di adattarsi a nuove situazioni di apprendimento e di muoversi abilmente tra vari stati mentali, componente fondamentale delle funzioni esecutive ⁹⁸. Tale flessibilità sembra essere mediata dalla corteccia insulare, tanto che lesioni a questo livello hanno mostrato un peggioramento nei test che richiedevano flessibilità cognitiva ⁹⁹. Nei pazienti con MP studi post-mortem hanno riscontrato una degenerazione della connessione meso-corticale, con una perdita selettiva di neuroni dopaminergici nell'area tegmentale ventrale specifica per lo sviluppo di MPD⁸⁴, mentre studi PET *in vivo* hanno mostrato nei pazienti con deficit cognitivo una diminuita concentrazione di recettori D2 a livello insulare, che ben correlava alle alterazioni rilevate nei test di valutazione delle funzioni esecutive ¹⁰⁰.

Nonostante il ruolo determinante della deplezione dopaminergica nella genesi della sindrome disesecutiva, l'efficacia della terapia dopaminergica nel trattamento della disfunzione cognitiva varia a seconda dello stadio della malattia e della sintomatologia motoria del paziente ⁹³. Se infatti nelle fasi precoci della MP, e principalmente nei pazienti "de novo", la somministrazione di dopamina sembra migliorare le funzioni esecutive e le

capacità mnesiche¹⁰¹ nei pazienti in fase avanzata di MP potrebbe addirittura determinarne un peggioramento¹⁰².

A tal proposito, alcuni studi indicherebbero che la terapia dopaminergica potrebbe alterare le capacità cognitive dei pazienti con MP principalmente attraverso un sovradosaggio a livello del nucleo caudato e dello striato ventrale, il cui tono dopaminergico è in genere maggiormente preservato nella MP¹⁰³.

Proprio l'incostanza nella risposta alla terapia dopaminergica suggerisce il ruolo di altri sistemi neurotrasmettitoriale nello sviluppo della MPD.

La via di trasmissione noradrenargica che dal locus coeruleus proietta al talamo, all'amigdala e alla corteccia è altresì compromessa nella MP, con una perdita neuronale ed una deplezione di noradrenalina che correla con lo sviluppo di MPD⁸⁹. Dal momento che il rilascio di noradrenalina a livello prefrontale aumenta la responsività neuronale ai diversi input facilitando la flessibilità cognitiva¹⁰⁴, anche la degenerazione di questo sistema sinaptico potrebbe influire nelle capacità esecutive dei pazienti con MP.

È da notare in ogni caso che le funzioni esecutive sono strettamente interconnesse alle altre capacità cognitive, quali ad esempio il mantenimento dello stato di allerta e di vigilanza o la capacità di concentrarsi su un determinato stimolo, mediate da sistemi neurotrasmettitoriali diversi da quello dopaminergico, tanto che un deterioramento di quest'ultime può risultare in un'alterazione delle stesse funzioni esecutive.

Un deficit colinergico a livello della corteccia frontale e temporale è ben documentato durante il decorso della MP, probabilmente a seguito della degenerazione dei nuclei colinergici localizzati nel prosencefalo basale e delle vie ascendenti colinergiche, che si verifica in parallelo alle alterazioni riguardanti il sistema dopaminergico¹⁰⁵. Lo stesso Frederic Lewy identificò inizialmente i corpi di Lewy non nella sostanza nera ma bensì nel nucleo basale di Meynert (nBM)¹⁰⁶ ed in effetti una perdita marcata di neuroni colinergici del nBM può essere ritrovata frequentemente nei pazienti con MP, specialmente in presenza di demenza^{107,108}.

Il ruolo dell'acetilcolina nella genesi della MPD è inoltre surrogato dall'evidenza che sia i farmaci ad azione anticolinergica¹⁰⁹, che gli inibitori dell'acetilcolinesterasi¹¹⁰ sono in grado di influenzare le funzioni cognitive frontali.

I correlati neuropsicologici della deplezione colinergica riguardano le funzioni esecutive, la memoria di richiamo e le abilità visuospatiali, indicando che, mentre la dopamina

sarebbe maggiormente implicata nello sviluppo di deficit cognitivi fronto-striatali, l'alterazione colinergica potrebbe essere alla base delle disfunzioni mnesiche e visuo-spaziali^{111, 112}.

La memoria in particolare è una funzione complessa che comprende tutti i processi cognitivi determinanti per la codifica, la conservazione e il richiamo delle informazioni. I pazienti con MP e con MPD mostrano deficit in ognuno di questi processi suggerendo come il deficit mnesico abbia in realtà un substrato multifattoriale. Nei pazienti con MP ad essere principalmente compromessa è la capacità di richiamo volontario delle informazioni, che migliora invece se sollecitata da stimoli esterni^{113, 114} a dimostrazione che diversamente dalla MA il deficit sia non tanto nella codifica e conservazione delle informazioni quanto nel suo richiamo. Anche la memoria di riconoscimento, che sembra essere preservata nelle fasi precoci della MP, risulta da studi di meta-analisi peggiorata a seguito della progressione da MP a MPD, probabilmente a causa di una disfunzione dei meccanismi di codifica del lobo temporale che si innesta su un preesistente deficit esecutivo di richiamo quando i pazienti con MP convertono a demenza^{115, 116}. L'alterazione della memoria di riconoscimento sarebbe da riferire, almeno in parte, proprio alla degenerazione del nucleo basale di Meynert, risultato coinvolto sia nella codifica delle informazioni che nei processi di plasticità sinaptica neuronale essenziali per la capacità mnesica^{117, 118}.

La disfunzione visuospatiale e visuoperceptiva nella malattia di Parkinson

I pazienti con MP presentano frequentemente una disfunzione sia delle abilità visuospatiali¹¹⁹ sia di quelle visuoperceptive^{120, 121} che si concretizza rispettivamente in una difficoltà nella percezione e nella stima delle relazioni spaziali tra oggetti o tra parti di essi, dell'orientamento degli stimoli e del rapporto tra la persona e l'oggetto e in una difficoltà a riconoscere gli oggetti sulla base della loro forma.

La severità del deficit visuospatiale e visuoperceptivo tende, sebbene in alcuni casi possa essere clinicamente rilevante già in fase iniziale della MP, a peggiorare con la progressione della malattia¹²². I test neuropsicologici che possono essere adoperati per indagare tale deficit sono numerosi (*Test di Benton di giudizio di orientamento delle linee, Figura*

complessa di Rey, prove visuoperceptive della Te.Ra.Di.C, test delle matrici progressive di Raven). Estremamente diffuso e di facile utilizzo è il *Test della Copia dei Pentagoni*, contenuto nel MMSE, che valutando le capacità visuo-costruttive fornisce una misura indiretta delle abilità visuospaziali del paziente.

Diversi lavori hanno, come già accennato in precedenza, analizzato la correlazione tra disfunzione visuoperceptiva al baseline e lo sviluppo di demenza nei pazienti con malattia di Parkinson. Particolarmente rilevante è lo studio CamPaIGN di Williams-Gray et al. con cui gli autori hanno dimostrato, dopo 10 anni di follow-up, il ruolo predittivo di una non corretta esecuzione del *Test della Copia dei Pentagoni* nel MMSE al baseline per lo sviluppo di MPD²⁴. Tale associazione è stata recentemente confermata da Kaul et al. che hanno osservato nei pazienti con MP che al baseline ricopiavano in maniera non corretta i pentagoni un declino cognitivo annuo quasi tre volte maggiore rispetto al gruppo di pazienti che eseguivano correttamente il test⁴⁹.

Soltanto uno studio ha ricercato specificatamente *in vivo* i correlati neuroanatomici della disfunzione visuospaziale nei pazienti con MPD. Utilizzando analisi di morfometria basata sui voxel, Pereira et al. hanno riscontrato nei pazienti con PD-MCI una maggior atrofia, rispetto ai controlli, della sostanza grigia a livello delle cortecce dorso-parietale e occipito-temporale, che correlavano rispettivamente con il deficit visuospaziale e visuoperceptivo¹²³. I risultati ottenuti dagli autori concordano con l'ipotesi delle due vie di processamento delle informazioni visive, con la via dorsale, che dalla corteccia occipitale si porta al lobo parietale, implicata per lo più nella localizzazione spaziale e la via ventrale, che dal lobo occipitale si porta alle strutture temporali e limbiche, implicata principalmente nel riconoscimento degli oggetti.

Per quanto riguarda il profilo neurochimico che sottende alla disfunzione visuospaziale e visuoperceptiva, il ruolo dell'acetilcolina è suggerito dal riscontro di una sovrapposibilità spaziale tra i pattern di atrofia corticale suddetti e le aree cerebrali di ipometabolismo e di denervazione colinergica individuate nei pazienti con MPD^{124, 125}. Ciò è inoltre supportato da alcuni studi di neuroimaging di RM con tensore di diffusione (DTI) che dimostrano alterazioni microstrutturali bilaterali significative della sostanza bianca nei fasci cingolati dei pazienti con MPD rispetto ai pazienti con MP senza demenza¹²⁶, le stesse fibre nervose attraverso cui decorrono le proiezioni colinergiche che dal nBM raggiungono le cortecce visive¹²⁷ (*Fig.2*).

Un capitolo interessante nell'ambito della MPD e della MP in generale è quello delle allucinazioni visive (AV). Le AV sono ben conosciute nei pazienti con MP e tipicamente consistono nella percezione di immagini complesse, quali persone, animali o oggetti¹²⁸. Sebbene la loro comparsa sia ritenuta spesso ricollegabile ai farmaci utilizzati nella terapia della MP, i dati a favore della relazione tra questi farmaci e la presenza di allucinazioni sono attualmente poco consistenti, tanto che è possibile considerare le allucinazioni visive come un sintomo cardine del deterioramento cognitivo¹²⁹. Generalmente si verificano nelle fasi più avanzate della malattia mostrando una prevalenza complessiva nella MPD che sembra raggiungere il 70% dei pazienti¹³⁰.

Il meccanismo sottostante l'insorgenza delle AV nella MPD, non del tutto compreso, verosimilmente prevede il coinvolgimento di differenti aree cerebrali. Nonostante la presenza di AV sia strettamente associata nei pazienti con MPD al deficit delle funzioni visuospatiali e visuoperceptive^{131, 132} un'alterazione delle vie di processamento dorsale e ventrale degli input visivi a livello delle cortecce associative visive è da tempo considerata rilevante nella loro genesi, come dimostrato da studi neuropatologici in cui è emersa una forte correlazione tra la presenza di corpi di Lewy nei lobi parietali e temporali (in particolare nelle strutture limbiche) e la presenza di allucinazioni^{133, 134}.

Recentemente, Goldman et al. hanno analizzato, tramite studi di RM, pazienti con MPD aventi o meno allucinazioni visive. Normalizzando i due gruppi per tipo di terapia antiparkinsoniana, declino cognitivo globale e punteggi ottenuti in tutti i sottodomini cognitivi, includendo la disfunzione visuoperceptiva, nei pazienti con MPD aventi AV è stata individuata una maggiore atrofia della sostanza grigia nel cuneo, nella lingula, nel giro fusiforme e nel lobulo parietale inferiore rispetto ai pazienti con MPD senza allucinazioni visive¹³⁵.

Questi risultati sembrano confermare il ruolo della degenerazione di determinate aree, facenti parte nello specifico della via dorsale di processamento delle informazioni visive, nella genesi delle allucinazioni nei pazienti con MPD. È da notare che tali pattern di degenerazione si sono dimostrati indipendenti dal deficit visuoperceptivo suggerendo che la comparsa della AV nei pazienti con MPD non soltanto non rappresenta una semplice progressione del suddetto deficit ma probabilmente consegue a meccanismi differenti¹³⁶.

L'esatto processo fisiopatologico responsabile della genesi della AV non è certo. In ogni caso le aree visive con alterazioni funzionali mostrano ancora una volta una sovrapposibilità con le aree di deafferentizzazione colinergica, indicando che la perdita o la riduzione dell'input corticale dal nBM potrebbe determinare nei pazienti con MPD una processazione aberrante delle informazioni a livello delle cortecce visive contribuendo così all'insorgenze della allucinazioni, come supportato clinicamente dal riscontro in alcuni studi di una riduzione marcata delle allucinazioni visive nei pazienti con MPD sottoposti a terapia con galantamina, agonista del recettore nicotinico dell'acetilcolina¹³⁷ (*Fig.2*).

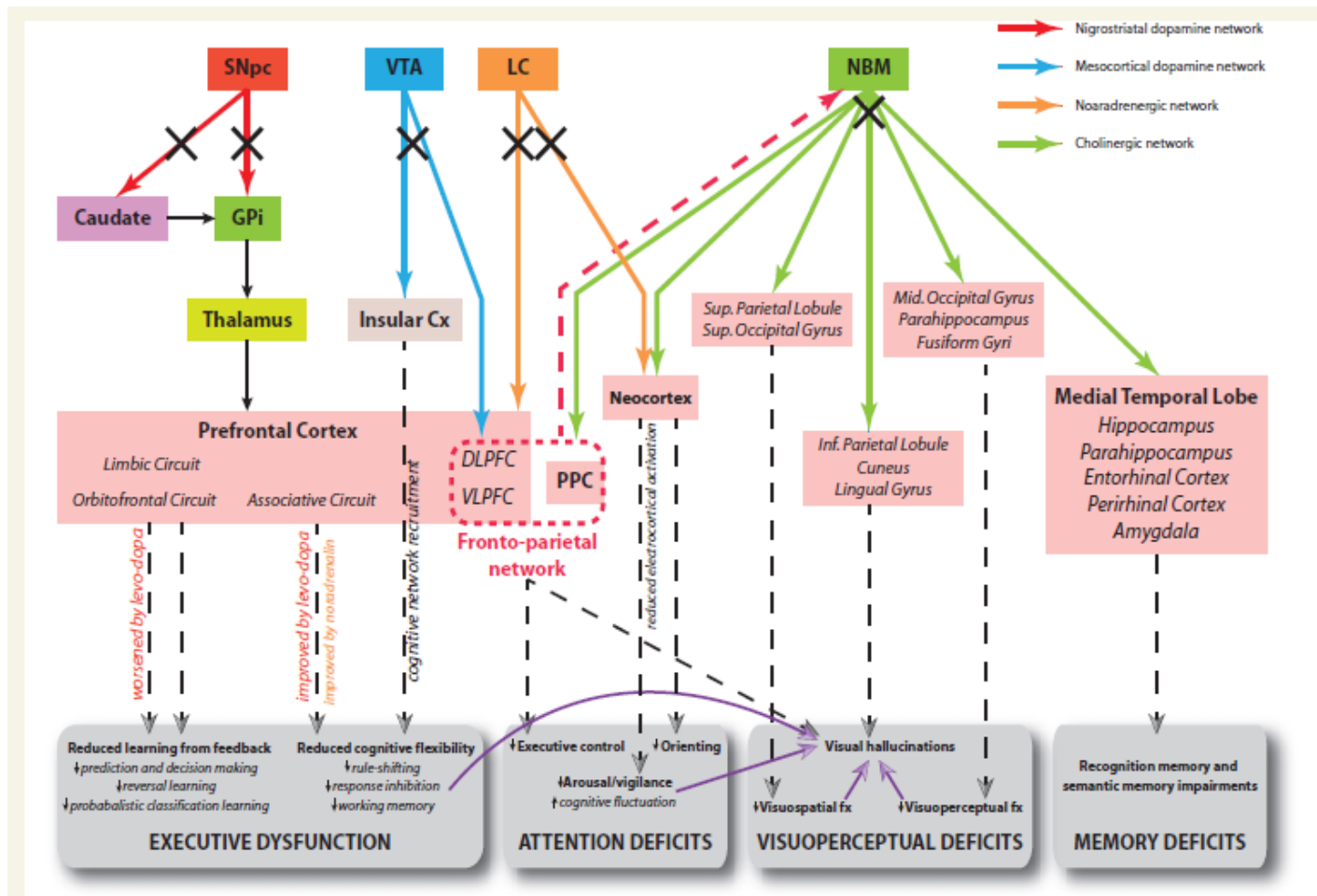


Figura 2: Modello ipotetico dei circuiti neuronali alterati nella Malattia di Parkinson e dei corrispondenti deficit cognitivi. Le frecce continue corrispondono a connessioni neuronali dirette e i colori sono indicativi del neurotrasmettitore primariamente coinvolto come mostrato nella legenda. Le frecce tratteggiate collegano il circuito neuronale disfunzionale al suo ipotetico effetto sulle funzioni cognitive. Le frecce in viola indicano che il deficit in un dominio cognitivo contribuiscono allo sviluppo del deficit in un altro dominio. Le croci in nero indicano il danneggiamento di un circuito neuronale. (Per gentile concessione di Gratwicke et al. : "Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective").

Trattamento della demenza in corso di Malattia di Parkinson

Il trattamento della MPD è essenzialmente sintomatico, mancando a tutt'oggi terapie in grado di modificare il decorso e la prognosi della malattia.

Innanzitutto è opportuna un'attenta analisi della natura e della causa del declino cognitivo e dei sintomi comportamentali che se da una parte potrebbero essere conseguenti al decorso naturale della MP, dall'altra potrebbero anche rappresentare il risultato di altri fattori, quali effetti collaterali dei farmaci, presenza concomitante di depressione, disordini sistemici o metabolici. È importante prestare particolare attenzione alla recente introduzione di nuovi farmaci o ad un eventuale cambiamento di dose. Farmaci potenzialmente in grado di causare deficit cognitivi (ad es, anticolinergici, antidepressivi triciclici, benzodiazepine e dopamino agonisti) dovrebbero essere invece gradualmente sospesi.

Una volta esclusa la presenza di altre cause è possibile intraprendere, sulla base della frequenza, della severità e dell'entità della sintomatologia, un trattamento di tipo non farmacologico (essenzialmente riabilitativo) o di tipo farmacologico.

Il trattamento non farmacologico sembra contribuire sia a preservare che a migliorare le capacità cognitive dei pazienti con MP ed è in genere ben accettato dai pazienti e dai familiari. Nonostante la letteratura in merito sia abbastanza limitata e ci sia necessità di ulteriori studi, un'adeguata attività mentale e fisica dovrebbe essere raccomandata in tutti i pazienti con MP. Inoltre, poiché le cadute sono frequentemente associate al declino cognitivo nella MP e sono comuni nei pazienti con MPD, specifici esercizi di fisioterapia dovrebbero essere svolti giornalmente. Alcuni piccoli studi randomizzati hanno mostrato un beneficio significativo per il training cognitivo coinvolgente il dominio attentivo, delle funzioni esecutive, mnesico e delle funzioni visuospatiali¹³⁸. Lo svolgimento di puzzle Sudoku e di un training cognitivo computerizzato, così come l'esercizio fisico, sembrano migliorare le funzioni esecutive^{139,140}.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, la politerapia rappresenta la norma nei pazienti con MPD, con farmaci utilizzati per il trattamento sia dei sintomi motori che dei sintomi cognitivi, psichiatrici e delle disfunzioni autonome⁵⁹.

Lo schema terapeutico della MPD prevede strategie terapeutiche specifiche, basate sulla conoscenza dei deficit neurotrasmettitoriali che sottostanno alla malattia, e non specifiche finalizzate al controllo dei sintomi comportamentali.

Considerando l'importanza della deplezione di acetilcolina a livello corticale nello sviluppo di MPD, inibitori dell'acetilcolinesterasi, compresi il donepezil, la rivastigmina, e la galantamina sono stati testati nei pazienti con MPD, con un tendenziale miglioramento dei sintomi cognitivi, più evidente con l'utilizzo della rivastigmina, ed un possibile beneficio anche per quanto riguarda i sintomi comportamentali. L'efficacia sembra in ogni caso modesta. In uno studio di metanalisi finalizzato a valutare l'efficacia degli inibitori dell'acetilcolinesterasi nei pazienti con MPD, soltanto nel 5.3% dei pazienti è emerso un miglioramento degli outcome primari, mentre il 10.1% dei pazienti trattati con placebo ha dimostrato un peggioramento, suggerendo un'efficacia complessiva vicina al 15%¹⁴¹. In aggiunta alle azioni sulle funzioni cognitive, il trattamento con gli inibitori dell'acetilcolinesterasi potrebbe avere dei benefici su diversi sintomi neuropsichiatrici presenti nella MPD, in particolare sull'apatia, l'ansia e i disturbi del sonno¹⁴².

Gli effetti collaterali di tali farmaci nella MPD sono risultati simili a quelli riportati per i pazienti con MA. Sebbene generalmente ben tollerati, alcuni di essi sono stati associati a tossicità GI, ipersalivazione, rinorrea, e lacrimazione in circa il 15% dei pazienti¹⁴³.

Anche la Memantina, un antagonista del recettore NMDA approvato per il trattamento delle forme moderate-severe di MA, è stata provata nei pazienti con MPD senza in realtà differenze evidenti rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo, nonostante il peggioramento della sintomatologia alla sospensione della stessa possa suggerirne una qualche efficacia terapeutica¹⁴⁴.

L'azione della terapia dopaminergica sulle funzioni cognitive non è stata invece studiata in maniera approfondita nei pazienti con MPD. I risultati ottenuti finora sembrano poco chiari, descrivendo un effetto nullo o un miglioramento in alcune abilità cognitive e un peggioramento in altre. In uno dei pochi studi effettuati, pazienti con MP, MPD o LBD sono stati analizzati da un punto di vista cognitivo e comportamentale dopo la somministrazione in acuto di levodopa e dopo 3 mesi di trattamento. Dopo la somministrazione in acuto i pazienti hanno mostrato sia un miglioramento della vigilanza soggettiva che un aumento delle fluttuazioni. Dopo 3 mesi di trattamento gli score neuropsichiatrici risultavano migliorati nei pazienti con MP e con MPD, mentre

l'attenzione e la memoria risultavano peggiorati nei pazienti con MP e il tempo di reazione diventava più lento nei pazienti con MPD¹⁴⁵.

CAPITOLO III

L'utilizzo della DAT-SPECT nella Malattia di Parkinson

La Malattia di Parkinson è la seconda più frequente patologia neurodegenerativa, caratterizzata da un punto di vista anatomopatologico dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera pars compacta (SNpc) e dallo sviluppo di corpi di Lewy nei neuroni dopaminergici residui ¹.

La diagnosi della MP è principalmente clinica e si basa sulla presenza di segni tipici quali bradicinesia, rigidità, tremore ed instabilità posturale, in concomitanza ad una progressione graduale della sintomatologia e ad una risposta sostenuta alla terapia con levodopa. Dal momento che diverse altre sindromi ne condividono i sintomi motori, la diagnosi differenziale può risultare, specialmente all'esordio, difficoltosa. Non a caso esami bioptici post-mortem eseguiti in pazienti con MP hanno dimostrato un errore diagnostico in circa il 25% dei casi ²⁷.

La SPECT, acronimo per Tomografia Computerizzata ad Emissione di Singolo Fotone (Single Photon Emission Computerized Tomography) è una tecnica tomografica in grado di ricostruire la distribuzione tridimensionale della radioattività, dovuta a sostanze in grado di emettere fotoni precedentemente somministrate al paziente, all'interno di organi e/o tessuti del corpo umano. Nei pazienti con Malattia di Parkinson, così come la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), più costosa e disponibile soltanto in alcuni centri universitari specializzati, può essere utilizzata per individuare *in vivo* le alterazioni metaboliche e neurochimiche che caratterizzano, spesso anche in fase precoce, la malattia costituendo un valido supporto per la diagnosi della MP e per la diagnosi differenziale con le altre forme di parkinsonismo. Più di rado, essenzialmente a fini sperimentali, la SPECT può essere inoltre utilizzata per studiare la patogenesi della malattia, monitorarne la progressione e valutare l'efficacia del trattamento.

I traccianti utilizzati nella SPECT per la Malattia di Parkinson

I traccianti utilizzati nella SPECT per la MP appartengono ad un gruppo di molecole, strutturalmente simili alla cocaina, che legano il trasportatore della dopamina (Dopamine Transporter o Dopamine Active Transporter, DAT).

Il DAT è una proteina transmembrana localizzata a livello nigrostriatale presinaptico e deputata al reuptake della dopamina, la cui espressione non è costante ma può variare a seconda di numerosi fattori o della presenza di sostanze interferenti (L'insulina ad esempio tende ad incrementare l'espressione del DAT, mentre le amfetamine tendono a diminuirla)¹⁴⁶. Dal momento che, come evidenziato da studi post-mortem, i pazienti con MP mostrano una marcata riduzione dei livelli di DAT¹⁴⁷, le immagini SPECT con traccianti specifici per il DAT (DAT-SPECT), tra cui *123I-β-CIT*, *123I-FP-CIT*, *123I-IPT*, *99Tc^m-TRODAT-1*, permettono di rilevare *in vivo* la perdita di terminazioni dopaminergiche funzionali nello striato.

Il tracciante maggiormente utilizzato è il 123I- ioflupane (*123I-FP-CIT* o *DaTscan*) sia perché permette un minore intervallo di tempo tra l'iniezione del farmaco e l'acquisizione delle immagini (che può iniziare da 3 ore dall'iniezione, al massimo intorno alla quinta ora, e può avvenire fino a 6 ore dalla somministrazione del tracciante) sia perché l'uptake non viene modificato dai farmaci comunemente impiegati nella MP per cui non è necessario far sospendere al paziente la terapia. A tal proposito è invece importante valutare la concomitante assunzione di altre sostanze, amfetamine o cocaina, o di altri farmaci, in particolare gli antidepressivi triciclici e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina che potendo alterare le concentrazioni del DAT dovranno essere eventualmente sospesi nelle 24 ore precedenti l'esame.

In condizioni normali l'uptake di radiofarmaco è massimo nello striato perché è a questo livello che avviene prevalentemente il rilascio di dopamina, con soltanto una minima attività di fondo nelle restanti aree cerebrali. Nei soggetti normali lo striato di destra e quello di sinistra mostrano una tipica forma "a virgola", simmetrica tra i due lati (Fig.3). Qualsiasi asimmetria o distorsione di questa forma rappresenta un reperto anomalo.

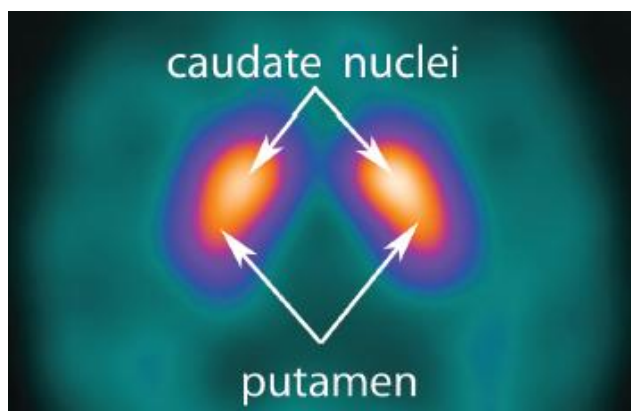


Figura 3: Pattern di normalità alla SPECT con DaTSCAN. L'immagine mostra la captazione simmetrica di tracciante nei nuclei caudati e nei putamen, con una lieve, quasi assente, attività di fondo. (da T.C Booth et al. : "The Role of Functional Dopamine-Transporter SPECT Imaging in Parkinsonian Syndromes")

SPECT con 123I–ioflupane e diagnosi di Malattia di Parkinson

Il 123I–ioflupane (123I-FP-CIT), conosciuto con il nome commerciale di DaTscan, è l'unica molecola di imaging diagnostico *in vivo* approvata per uso clinico dalla European Medicines Agency (EMA) e dalla Food and Drug Administration (FDA) nei pazienti con sospetta sindrome parkinsoniana.

Il ruolo del 123I–ioflupane non è quello di confermare la diagnosi di MP o degli altri parkinsonismi nei casi in cui la clinica sia di per sé dirimente, ma può essere utilizzato come un valido supporto alla diagnosi clinica o come strumento di diagnosi differenziale tra le sindromi parkinsoniane (sebbene non discrimini tra MP, AMS e PSP) ed altre patologie, quale ad esempio il tremore essenziale (ET).

Nei pazienti con MP la SPECT con tracciante per il DAT riflette la degenerazione nigrostriatale, tipicamente asimmetrica, mostrando una riduzione della captazione striatale del radiofarmaco in prevalenza controlaterale all'emilato principalmente interessato dalla sintomatologia parkinsoniana. Nell'ambito dello striato, in accordo con quanto osservato in studi PET e in reperti neuropatologici, la riduzione del DAT è maggiore nel putamen rispetto al nucleo caudato. In realtà le alterazioni che si verificano nei pazienti con MP o sospetta tale possono presentare anche caratteristiche differenti. Catafau e Tolosa, studiando 118 pazienti con diagnosi di MP clinicamente incerta, hanno distinto 3 principali pattern di anormalità ¹⁴⁸ (Fig.4) . Sebbene la classificazione suggerita dagli autori venga

routinariamente utilizzata da alcuni centri, essa non sembra avere strette correlazioni cliniche o prognostiche.

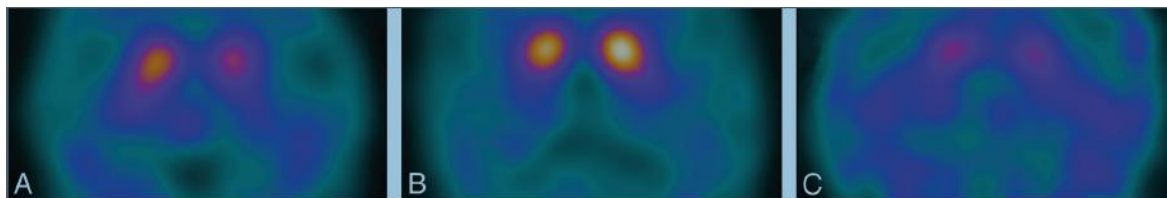


Figura 4: Sezioni assiali SPECT con 123I-FP-CIT mostranti i diversi pattern di anomalità osservati nella Malattia di Parkinson come descritti da Catafau e Tolosa- tipo 1: attività asimmetrica con captazione putaminale ridotta in un emisfero (A); tipo 2: riduzione simmetrica della captazione putaminale in entrambi gli emisferi (B); tipo 3: assenza di captazione nei putamen e nei nuclei caudati in entrambi gli emisferi, con evidente attività di fondo. (da T.C Booth et al. : "The Role of Functional Dopamine-Transporter SPECT Imaging in Parkinsonian Syndromes")

Per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica della SPECT con 123-ioflupane nel rilevare la degenerazione cellulare nigrostriatale, gli studi di metanalisi hanno dimostrato un'attendibilità del 95%. Tale incapacità nel discriminare la totalità dei pazienti con sospetta MP deve essere attentamente valutata al momento della diagnosi e delle scelte terapeutiche ¹⁴⁹ nonostante la percentuale di falsi positivi e di falsi negativi appaia in effetti minima. Un'analisi recente ha dimostrato che su 743 pazienti analizzati con 123I-FP-CIT presso *UK National Centre of Excellence for PD* in un periodo di 9 anni, sono stati riscontrati 5 falsi positivi e 2 falsi negativi calcolando così una specificità del 98.6%, una sensibilità del 99,4%, un valore predittivo positivo del 98,7%, un valore predittivo negativo del 99,4%, e una correlazione tra i risultati della SPECT con 123-FP-CIT e la diagnosi clinica finale del 99,1% ¹⁴⁹.

È stato suggerito che la presenza di falsi negativi possa essere a volte determinata da una perdita striatale di DAT, nelle fasi precoci di MP, al di sotto della soglia di rilevanza della SPECT con 123-FP-CIT. In ogni caso è improbabile, considerando l'elevata sensibilità della tecnica, che pazienti con segni clinici di MP mostrino, seppur nelle fasi iniziali di malattia, normalità nei pattern di captazione striatale di tracciante. Infatti quando la MP si manifesta clinicamente si ritiene che la concentrazione di dopamina striatale, e parallelamente del DAT, sia già ridotta di circa l'80% ¹⁵⁰.

In realtà i pazienti con sospetta malattia di Parkinson aventi pattern normali di captazione striatale di tracciante (i cosiddetti *SWEDDs: Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit*) sono stati negli ultimi anni attentamente rivalutati e la loro sintomatologia inquadrata nell'ambito della distonia primaria piuttosto che in quello della MP idiopatica¹⁵¹.

Tramite una metanalisi Suwijn et al. hanno valutato la possibilità di utilizzare, sia da un punto di vista dell'accuratezza diagnostica che della praticità, la SPECT con traccianti che legano il DAT per individuare la perdita di neuroni a livello nigrostriatale nei pazienti con un parkinsonismo in fase precoce. I criteri di selezione dei lavori prevedevano che : 1) tutti i pazienti fossero adulti con una diagnosi di MP o di parkinsonismo clinicamente non definito 2) lo studio riportasse i dati originali. In aggiunta gli studi considerati dovevano pienamente soddisfare almeno una delle seguenti condizioni: 1) che i pazienti avessero effettuato almeno un esame SPECT con tracciante per il DAT durante la loro vita e avessero avuto una diagnosi neuropatologica post-mortem 2) che i pazienti avessero effettuato almeno due SPECT con tracciante per il DAT ad almeno 2 anni di distanza. Sono stati così individuati 8 studi per un totale di 235 pazienti. Soltanto in uno studio venivano considerati pazienti con diagnosi di parkinsonismo clinicamente non definita, in tutti gli altri i pazienti presentavano una diagnosi clinica di MP (5 studi) o confermata da esami neuropatologici (2 studi). L'analisi dei dati così ottenuti ha mostrato che nello studio con i pazienti aventi diagnosi di parkinsonismo clinicamente non definito l'attendibilità era pari al 98%, che soltanto 2 su 99 pazienti presentava dei pattern alla SPECT di controllo che differivano da quelli rilevati alla SPECT iniziale e che negli studi in cui i pazienti avevano una diagnosi clinica o neuropatologica di MP la sensibilità era pari al 100% suggerendo in definitiva la possibilità di utilizzare *in vivo* la SPECT con traccianti per il DAT come una metodica standard di riferimento per individuare la perdita neuronale nigrostriatale.

Gli autori sottolineano tuttavia l'importanza, considerando che soltanto uno studio comprendeva pazienti con diagnosi clinicamente non definita di parkinsonismo, di ulteriori studi di conferma per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica della metodica¹⁵².

Ruolo della DAT-SPECT nella diagnosi differenziale della Malattia di Parkinson

La Malattia di Parkinson costituisce la forma più frequente di parkinsonismo, ed è comunemente definita idiopatica. Numerose altre sindromi neurodegenerative (i cosiddetti “*Parkinson plus*”), tra cui atrofia multisistemica (MSA), paralisi sopranucleare progressiva (PSP), degenerazione corticobasale (CBD), demenza a corpi di Lewy (LBD), condividono i sintomi e i segni motori tipici della MP, inoltre altre sindromi parkinsoniane possono conseguire al trattamento con farmaci antidopaminergici, a un quadro di coinvolgimento cerebrovascolare sottocorticale, a patologie metaboliche, infettive, infiammatorie (*parkinsonismi secondari*) o ad altre patologie degenerative (tra cui molto frequente è il tremore essenziale) rendendo difficoltosa la diagnosi differenziale, soprattutto all’esordio. Nonostante un’attenta valutazione clinica ed anamnestica finalizzata ad individuare le caratteristiche peculiari di ogni patologia, unitamente all’osservazione del decorso clinico e della risposta alla terapia con levodopa costituiscano un momento imprescindibile per un’adeguata diagnosi differenziale (*Tab. 1*) ed effettivamente si dimostrino nella maggior parte dei casi dirimenti, esami bioptici post-mortem hanno evidenziato un errore diagnostico in circa il 25% dei pazienti.

La SPECT con ¹²³I-FP-CIT, analizzando indirettamente, attraverso la misurazione della concentrazione del DAT, la degenerazione neuronale nigrostriatale non è in grado di discriminare tra la malattia di Parkinson idiopatica, l’atrofia multisistemica, la degenerazione corticobasale, la paralisi sopranucleare progressiva e la demenza a corpi di Lewy, anch’esse caratterizzate da una deplezione di DAT a livello nigrostriatale, mentre può essere utilizzata nella diagnosi differenziale tra le suddette patologie e il tremore essenziale, il parkinsonismo vascolare, le forme di parkinsonismo iatrogene e le forme psicogene in cui la captazione nigrostriatale di radiofarmaco presenta generalmente un pattern di normalità.

Tabella 1: Caratteristiche peculiari delle forme neurodegenerative e non neurodegenerative di parkinsonismo

| | Caratteristiche cliniche tipiche della sindrome parkinsoniana (tremore, rigidità, bradicinesia) | Caratteristiche cliniche aggiuntive potenzialmente utili nella diagnosi |
|--|--|--|
| Parkinsonismi Neurodegenerativi: | | |
| Malattia di Parkinson | SI | |
| Atrofia Multisistemica | SI | Segni piramidali, autonomici, cerebellari. |
| Paralisi Sopranucleare Progressiva | SI | Paralisi verticale dello sguardo, instabilità posturale precoce, paralisi bulbare, tono assiale aumentato. |
| Degenerazione Corticobasale | SI | Disfunzione corticale asimmetrica. |
| Demenza con corpi di Lewy | SI | Fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive, ipersensibilità ai neurolettici. |
| Parkinsonismi ad eziologia non neurodegenerativa: | | |
| Tremore essenziale | Tremore | In genere tremore bilaterale che peggiora con il movimento e può interessare il capo e la voce. |
| Parkinsonismo Vascolare | Bradicinesia con almeno uno tra tremore di riposo, rigidità e instabilità posturale | Patologia cerebrovascolare diagnosticata clinicamente o attraverso imaging TC/RM; relazione temporale tra infarto cerebrale in prossimità o a livello dei nuclei della base e sviluppo acuto o progressivo di parkinsonismo. |
| Parkinsonismo iatrogeno | SI | Molto difficile da distinguere clinicamente dalla malattia di Parkinson idiopatica. |

Negli ultimi anni diversi studi hanno valutato la possibilità di differenziare la MP idiopatica dalla MSA e dalla PSP sulla base di un'analisi quantitativa della captazione di 123-ioflupane.

Antonini et al.¹⁵³ comparando i dati ottenuti alla SPECT con ¹²³I-FP-CIT di 70 pazienti con MP, con quelli di 10 pazienti con MSA, di 10 pazienti con PSP e di 12 controlli sani hanno osservato che, sebbene la riduzione della captazione striatale fosse una caratteristica comune a tutte e tre le sindromi parkinsoniane, l'entità della riduzione della captazione del tracciante era maggiore nei pazienti con PSP, mentre non si evidenziavano differenze statisticamente significative tra i pazienti con MP idiopatica e MSA.

Nel 2012 Nocker et al. hanno utilizzato la SPECT con ¹²³I-β-CIT a morfometria basata sui voxel al fine di distinguere la MP idiopatica dalla MSA. I dati ottenuti hanno mostrato una maggiore riduzione del segnale nei pazienti con MSA rispetto ai pazienti con MP e, dopo un follow-up medio di 2,4 anni, una maggiore riduzione della captazione nel caudato e nella parte anteriore del putamen nei pazienti con MSA rispetto a quelli con MP, in accordo ad una più rapida progressione della malattia¹⁵⁴.

In ogni caso, nonostante anche da altri studi emerga la possibilità di individuare differenze quantitative nella captazione dei traccianti leganti il DAT tra i pazienti con MP e quelli con altre sindromi parkinsoniane mostranti pattern di anomalie alla captazione nigrostriatale del tracciante, attualmente l'utilizzo della SPECT nella diagnosi differenziale non è indicato e ulteriori studi sono necessari per valutarne un'eventuale applicabilità clinica.

DAT-SPECT e valutazione della progressione della Malattia di Parkinson

La progressione della Malattia di Parkinson viene tipicamente valutata, in ambito clinico, attraverso l'utilizzo di specifici score, tra cui il principale è l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*, calcolati sulla base dei sintomi riferiti dal paziente e dai segni riscontrati all'esame obiettivo. Sebbene di notevole aiuto nella caratterizzazione del paziente e nelle scelte terapeutiche, tale metodica presenta alcuni limiti quali la mancanza di oggettività, la gravità delle alterazioni osservate può essere infatti diversamente interpretata dai vari medici specialisti, e l'incapacità di discriminare tra i peggioramenti conseguenti alla progressione della malattia da quelli conseguenti alla presenza di possibili fattori interferenti o comorbidità.

La SPECT con traccianti leganti il DAT potrebbe rappresentare una metodica di valutazione oggettiva della progressione della MP, non sostitutiva ma complementare all'inquadramento clinico del paziente.

Gli studi finalizzati a monitorare la degenerazione nigrostriatale effettuati fin'ora hanno utilizzato principalmente il $^{123}\text{I}-\beta\text{-CIT}$. La riduzione media di captazione striatale del tracciante nei pazienti con MP è risultata di circa il 5% annuo rispetto all'8% per decade riscontrata nei pazienti sani di pari età¹⁵⁵. Ulteriori studi hanno poi confermato nei pazienti con MP una perdita annuale di captazione compresa tra il 5% e l'8%, anche se Marek et al. hanno riportato una riduzione fino al 11,2% per anno.

Non ancora completamente chiarita è la relazione tra l'entità di riduzione della captazione del tracciante e la severità della malattia. Se da alcuni studi sembra esserci una correlazione tra riduzione della captazione di $^{123}\text{I}-\beta\text{-CIT}$ e severità della malattia valutata tramite il sistema *UPDRS*, da altri tale correlazione appare consistente soltanto per quanto riguarda la bradicinesia e la rigidità, mentre non risulta significativa per la componente tremorigena della sintomatologia parkinsoniana¹⁵⁶.

Anche il $^{123}\text{I}-\text{FP}-\text{CIT}$ è stato utilizzato come tracciante SPECT per valutare la progressione della malattia di Parkinson.

In uno studio Winogrodzka et al. hanno individuato nei pazienti con MP una perdita annua di captazione striatale di tracciante di circa l'8%, in accordo a quanto riscontrato negli studi con $^{123}\text{I}-\beta\text{-CIT}$, con un'entità di riduzione della captazione che correlava in linea generale alla severità clinica della MP valutata mediante *UPDRS*.

In realtà tale correlazione non è risultata confermata per il tremore e la rigidità quando analizzati singolarmente suggerendo che altri fattori, oltre alla degenerazione nigrostriatale, possano contribuire nel determinare la severità della malattia¹⁵⁶.

Correlazione tra degenerazione nigrostriatale e disfunzione cognitiva nella Malattia di Parkinson

La disfunzione cognitiva è comunemente presente nella Malattia di Parkinson e può evolvere fino allo sviluppo di una vera e propria demenza (MPD) nel 40% dei pazienti a 10 anni dalla diagnosi di MP, e in quasi l'80% dopo 20 anni.

Il substrato neuropatologico e il profilo neurochimico della MPD non sono completamente conosciuti, sebbene questa sembri conseguire all'alterazione di più aree cerebrali e alla compromissione di diversi sistemi neurotrasmettitoriali.

Numerosi lavori hanno cercato di indagare il ruolo della dopamina e della degenerazione nigrostriatale nello sviluppo del deficit cognitivo. L'ipotesi comune è che, attraverso la connessione tra corteccia frontale, striato e talamo, il deficit dopaminergico si traduca in una disfunzione cognitiva coinvolgente principalmente le funzioni frontali.

In uno studio PET con 18F-dopa, utile a quantificare la perdita di funzione del terminale presinaptico nigrostriatale, su 10 pazienti con MP in fase iniziale, la captazione di fluoro dopa nel caudato è stata correlata negativamente con i risultati di un test particolarmente dipendente dalle funzioni del lobo frontale (il test di Stroop). Tale correlazione è risultata particolarmente significativa per il caudato di destra, meno per il sinistro¹⁵⁷. Questo ed altri lavori successivi (*Tab. 2*), dimostrando una correlazione tra performance cognitiva (in particolare nelle funzioni esecutive) e grado di degenerazione nigro-caudale, sembrano confermare l'ipotesi di Alexander e Crutcher che attribuisce un'importanza maggiore al putamen nel controllo della funzione motoria e al caudato nel controllare la funzione cognitiva¹⁵⁸.

Tabella 2: Studi di imaging molecolare di correlazione tra il sistema dopaminergico pre-sinaptico e le funzioni cognitive nei pazienti con Malattia di Parkinson

| Autore | Target | Tracciante | Valutazione cognitiva | Regione coinvolta | Risultati |
|--------------------------|---------------|-------------------|--|--|---|
| Rinne 2000 | AADC | 18F-dopa | Stroop | Caudato | Uptake ridotto nei pazienti con performance peggiore |
| Nagano-Saito 2004 | AADC | 18F-dopa | Matrici progressive di Raven | Ippocampo sinistro | Correlazione positiva con la performance nel test |
| Bruck 2005 | AADC | 18F-dopa | Stroop | Cingolo anteriore-corteccia fronto-mesiale | Uptake aumentato associato ad una performance migliore |
| Van Bellen 2006 | AADC | 18F-dopa | CERAD, FAB, WAIS, TMT WMS | Putamen | Relazione tra disfunzione esecutiva e captazione putaminale |
| Jokinen 2009 | AADC | 18F-dopa | - | Caudato ventrale | Uptake correla direttamente con memoria verbale e visiva |
| Nobili 2009 | DAT | 123I-FP-CIT | Valutazione NPS estesa-disfunzione esecutiva | Caudato | Disfunzione esecutiva |
| Siepel 2014 | DAT | 123I-FP-CIT | Valutazione NPS estesa | Caudato e Putamen | Relazione tra disfunzione esecutiva e captazione striatale |
| Pellecchia 2015 | DAT | 123I-FP-CIT | TMT, figura di Rey | Caudato e Putamen | Captazione ridotta nei pazienti con disfunzione esecutiva e visuospatiale |

AADC-> Acido Aromatico Decarbossilasi; DAT-> Dopamine Active Transporter; CERAD-> Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; FAB-> Frontal Assessment Battery; WAIS-> Wechsler Adult Intelligent Scale; TMT-> Trail Making Test; WMS-> Wechsler Memory Scale

Gli studi SPECT con tracciante per il DAT supportano ulteriormente l'associazione tra la disfunzione dopaminergica e la disfunzione esecutiva nei pazienti con MP sebbene riescano difficilmente a distinguere, sia per i limiti della metodica che per il ridotto numero di pazienti fin'ora esaminati, l'attività del caudato rispetto a quella del putamen.

Ad esempio Duchesne et al. hanno dimostrato, analizzando le immagini SPECT con ^{123}I - β -CIT di 10 pazienti con MP, la relazione tra il deficit dopaminergico striatale e la disfunzione cognitiva, in particolare la difficoltà nell'eseguire compiti cognitivi contemporanei¹⁵⁹. Analogamente, seppur non considerando le necessarie correzioni per età e severità di malattia, Muller ha dimostrato, in pazienti parkinsoniani non dementi, l'associazione tra una ridotta captazione di caudato e putamen e l'alterazione di working-memory e flessibilità cognitiva, studiate con il Modified Card Sorting Test¹⁶⁰.

Recentemente Siepel et al.¹⁶¹ hanno studiato l'associazione tra la disfunzione cognitiva e il deficit dopaminergico striatale in una coorte multicentrica di 339 pazienti con MP *de novo* non trattati, valutando in particolare la correlazione tra la disfunzione esecutiva e la deplezione dopaminergica striatale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame SPECT con ^{123}I -FP-CIT e ad una valutazione neuropsicologica volta ad indagare le funzioni mnesiche, visuospatiali ed esecutive. Normalizzando i dati ottenuti per l'età dei pazienti, e confrontadoli con un gruppo di controllo costituito da 158 pazienti sani, gli autori hanno riscontrato una significativa, ma relativamente piccola, associazione tra la captazione striatale del tracciante e le funzioni esecutive, mentre non è emersa un'associazione significativa tra la captazione striatale del tracciante e le funzioni mnesiche e visuospatiali. Ciò supporta l'ipotesi che la deplezione di dopamina sia determinante per lo sviluppo del deficit delle funzioni esecutive, a differenza del deficit mnesico e visuospatial che appare probabilmente mediato da altri meccanismi. Inoltre la correlazione tra deficit esecutivo e deplezione dopaminergica striatale è risultata più stringente per i pazienti più giovani rispetto a quelli più anziani, suggerendo come la deplezione dopaminergica sia l'elemento determinante per lo sviluppo del deficit esecutivo nei pazienti giovani o in fase precoce di malattia, mentre nei pazienti più anziani o in quelli in fase più avanzata di malattia risulti importante anche la compromissione di altri sistemi neurotrasmettitoriali.

Interessante sembra inoltre essere nei pazienti con MP la possibile associazione tra deplezione dopaminergica striatale, rilevata tramite DAT-SPECT al baseline, e lo sviluppo di declino cognitivo.

In uno studio del 2012 Ravina et al.⁵⁰ sottoponendo 491 pazienti con MP *de novo* a SPECT con ^{123}I - β -CIT sia al baseline che dopo 22 mesi, e monitorandone le capacità motorie (UPDRS), le caratteristiche cognitive (Montreal Cognitive Assessment) e comportamentali, hanno osservato che livelli più bassi di captazione nigrostriatale del tracciante al baseline rappresentano un fattore di rischio indipendente non soltanto per disabilità conseguente alla sintomatologia motoria, cadute e instabilità posturale, ma anche per lo sviluppo di declino cognitivo, psicosi e sintomi depressivi clinicamente rilevanti. Dividendo poi i pazienti in quartili sulla base del valore di captazione del tracciante, gli autori hanno riscontrato che i pazienti facenti parte del quartile con i valori di captazione minori presentavano, rispetto a quelli facenti parte del quartile con valori di captazione maggiori, declino cognitivo e psicosi con un odds ratio rispettivamente di 3.3 (1.7, 6.7) e di 12.9 (2.6, 62.4). Anche le variazioni rilevate alla SPECT eseguita dopo 22 mesi sono risultati indipendentemente associati all'outcome motorio, cognitivo e comportamentale, sebbene con una correlazione minore rispetto alla SPECT eseguita al baseline, suggerendo un valore prognostico maggiore per l'entità della deplezione di dopamina striatale rilevata in prossimità della diagnosi rispetto alle variazioni osservate dopo 22 mesi.

Recenti studi hanno infine valutato l'associazione tra i valori di captazione del tracciante alla DAT-SPECT al baseline e lo sviluppo di allucinazioni visive (AV), sintomo comune nella MP (riscontrabili nel 25% dei casi) e in grado di influire negativamente sulla qualità della vita sia del paziente che dei caregivers. Sebbene la patogenesi delle AV sia considerata multifattoriale, importante, oltre alla già discussa deplezione di acetilcolina corticale, sembra essere a tal proposito anche la degenerazione delle afferenze dopaminergiche che dallo striato raggiungono la corteccia frontale, a sua volta reciprocamente connessa con il lobo parietale e la corteccia prefrontale. Kiferle et al. analizzando retrospettivamente le immagini SPECT con ^{123}I -FP-CIT eseguite al baseline di 18 pazienti con MP non dementi aventi AV, e confrontandole con quelle di 18 pazienti con MP non dementi paragonabili per età di insorgenza della malattia, durata, severità e terapia assunta, hanno dimostrato nei pazienti con AV una riduzione significativa ($p < 0.05$)

dei valori di captazione del tracciante a livello del caudato di destra rispetto ai pazienti senza AV¹⁶².

OBIETTIVO DELLO STUDIO

- Valutare il ruolo predittivo del grado di degenerazione nigrostriatale misurata con SPECT con 123I-FP-CIT al baseline e della performance al baseline al test della copia dei pentagoni dell'outcome cognitivo in un gruppo di pazienti con Malattia di Parkinson iniziale durante un follow-up di 5 anni.

PAZIENTI E METODI

Pazienti

Sono stati reclutati pazienti con diagnosi di Malattia di Parkinson *iniziale* afferenti agli Ambulatori per i Disturbi del Movimento della U.O. Neurologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana. La diagnosi di MP è stata effettuata secondo i criteri della *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria* (vd. *Allegato I in appendice*), inoltre per ognuno dei pazienti è stata esclusa la presenza di caratteristiche atipiche come disturbi urinari, psicosi, marcata instabilità posturale, frequenti cadute, turbe della motilità oculare o aprassia che potessero indirizzare verso una forma di parkinsonismo atipico o segni alla risonanza magnetica dell'encefalo (o quando controindicato alla TC cranio) suggestivi di causa secondaria o di parkinsonismo atipico. Per valutare la responsività alla terapia dopaminergica i pazienti sono stati sottoposti ad un test farmacologico con 250 mg di L-dopa, considerato positivo qualora si sia dimostrato un miglioramento del 30% al tapping. La demenza, definita secondo i criteri del DSM V, è stata ritenuta un criterio di esclusione se presente all'esordio o nel primo anno di osservazione.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a SPECT con 123I-FP-CIT al baseline e ad una valutazione del grado di disabilità motoria, con l'esecuzione della Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) nell'item III, e delle funzioni cognitive, con l'esecuzione del Mini Mental State Examination (MMSE), al baseline. I test clinici (UPDRS e MMSE) sono stati poi ripetuti ogni anno durante i 5 anni di follow-up. Durante il periodo di osservazione i pazienti sono stati trattati e osservati secondo un approccio naturalistico e fornendo il miglior trattamento ritenuto adeguato al trattamento dei sintomi motori o non motori del paziente.

Sono stati esclusi dall'analisi tutti i pazienti per i quali, al termine del periodo di osservazione, non fosse possibile confermare la diagnosi di MP o per lo sviluppo di chiari segni clinici di atipia o per una mancata risposta in cronico alla terapia dopaminergica.

Al termine del periodo di osservazione 96 pazienti con MP hanno mostrato il rispetto dei criteri di inclusione e esclusione nello studio.

Nel periodo di osservazione è stato registrato lo sviluppo di demenza, definita secondo i criteri della Movement Disorder Society (vd. *Allegati II e III in appendice*).

Sulla base del risultato al *Test della Copia dei Pentagoni* nel MMSE i pazienti sono stati classificati come “good performers” quando il punteggio al test era “1” ovvero venivano disegnati correttamente due pentagoni intersecati su uno dei loro angoli. In alternativa i pazienti venivano definiti come “*poor performers*”.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Locale e tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato scritto.

SPECT con 123I-FP-CIT

È stata eseguita la SPECT del trasportatore dopaminergico utilizzando come radiofarmaco lo 123I-FP-CIT, DaTScan® (Amersham Health). La somministrazione della dose di radiofarmaco (185 MBq) è avvenuta tramite un accesso in una vena di un arto superiore. La caratteristica dello 123I-FP-CIT è quella di essere affine ai recettori pre-sinaptici deputati al trasporto dopaminergico consentendo una valutazione della integrità delle fibre nigro-striatali. In questo caso l' acquisizione scintigrafica è avvenuta dopo un minimo di 3 ore dalla somministrazione e.v. del radiofarmaco.

Acquisizioni SPECT

Le acquisizioni per entrambi i tipi di SPECT sono state effettuate utilizzando una gamma camera a doppia testa (Optima NT, ELGEMS, Milwaukee, USA) munita di collimatori ad alta risoluzione. Le immagini sono state acquisite con una matrice di 128x128 per 96 proiezioni su un' orbita circolare di 360° con un tempo di acquisizione di 20 secondi per ogni step (tempo di acquisizione totale degli studi circa 32 minuti).

Ricostruzione tomografica

L'elaborazione delle immagini è stata effettuata utilizzando una workstation ELGEMS eNTEGRA. Tutte le acquisizioni SPECT sono state ricostruite utilizzando l'algoritmo della retroproiezione filtrata, con un prefiltro passa-basso Butterworth (cut-off 0.4 cicli/cm, ordine 8), ed applicando una correzione uniforme dell'attenuazione tissutale. Dopo la ricostruzione, le immagini transassiali sono state riorientate secondo il piano passante lungo la linea fronto-occipitale.

Un indice semiquantitativo di captazione striatale è stato ottenuto utilizzando il Basal Ganglia Matching Tool (Calvini et al, 2007 – Fig. 5) e la captazione striatale è stata calcolata dalla media degli indici di captazione dei nuclei caudato e putamen bilaterali.

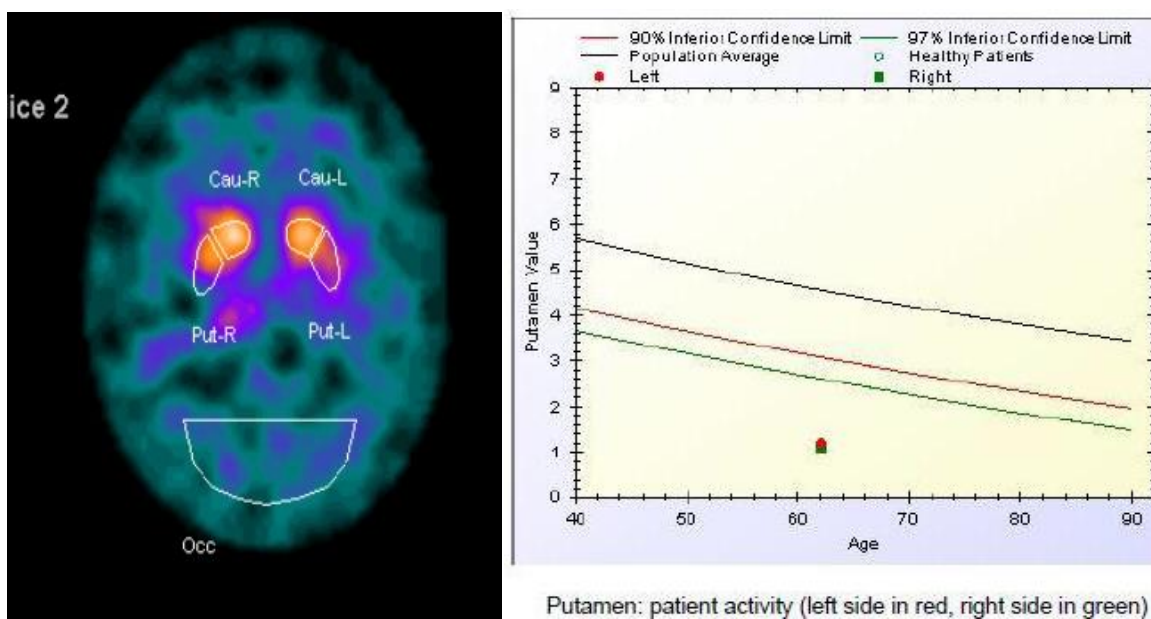


Figura 5: SPECT con ^{123}I -FP-CT di un pazienti con MP e risultato del Basal Ganglia Matching Tool per i nuclei putamen.

Valutazione neuropsicologica

Entro una settimana dalla diagnosi di Malattia di Parkinson, e poi ogni anno per tutti e 5 gli anni di follow-up, ciascun paziente è stato sottoposto ad una valutazione neuropsicologica consistente nell'esecuzione del *Mini Mental State Examination (MMSE)*.

Il MMSE (Folstein, 1975) è un test utilizzato per la valutazione del funzionamento cognitivo globale. Il punteggio totale, dato dalla somma dei punteggi che il paziente ha ottenuto in ciascun item, può andare da un minimo di 0 (massimo deficit cognitivo) ad un massimo di 30 (nessun deficit cognitivo). Vengono assegnati fino ad un massimo di 10 punti per l'orientamento spaziale e temporale, di 3 punti per la memoria a breve termine, di 5 punti per attenzione e calcolo, di 3 punti per la memoria di fissazione, di 8 punti per il linguaggio, di 1 punto per la prassia (*vd. Allegato IV in appendice*).

Il punteggio soglia è 23-24 e la maggior parte delle persone anziane non dementi ottiene punteggi raramente al di sotto di 24. Tuttavia i valori dei punteggi cut-off riportati in studi recenti variano notevolmente nei diversi lavori, in quanto fattori come l'età e la scolarità contribuiscono significativamente alle variazioni dei punteggi attesi nella popolazione normale; per questo motivo sono stati elaborati coefficienti di aggiustamento del punteggio. Sulla base del risultato al *Test della Copia dei Pentagoni* nel MMSE i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi come “*good performers*” o “*poor performers*” (*Fig. 6*).

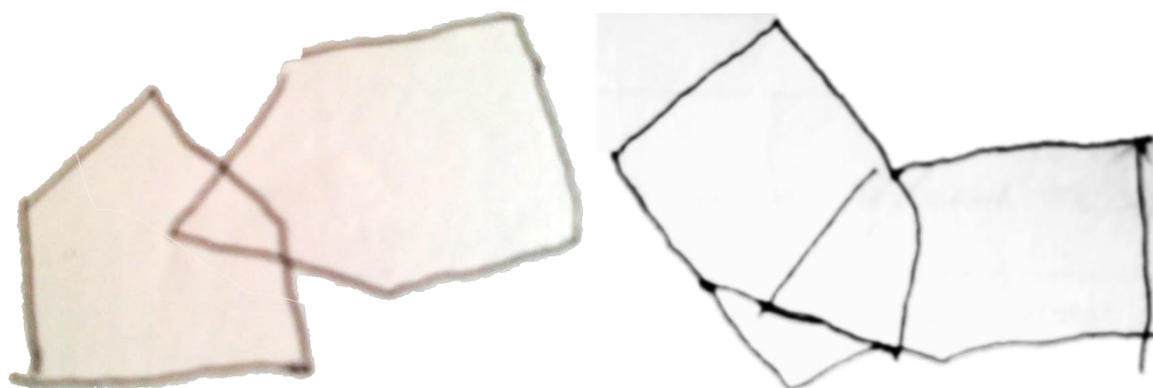


Figura 6: copia dei pentagoni eseguita da un paziente con MP (67 anni) che non sviluppa demenza (a sinistra) e da un paziente con MP (69 anni) che sviluppa demenza (a destra). Sulla base del risultato del test i pazienti sono stati classificati come “*good performers*” quando il punteggio era “1” ovvero venivano disegnati correttamente due pentagoni intersecati su uno dei loro angoli. In alternativa i pazienti venivano definiti come “*poor performers*”.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta mediante software di analisi SPSS 19 versione Windows. Per il confronto fra gruppi è stato utilizzato il test T per le variabili parametriche, il test di Mann–Whitney per le variabili non distribuite in modo parametrico. La relazione tra le variabili numeriche è stata effettuata mediante analisi di regressione binaria. Per quest'ultimo test le variabili continue sono state dicotomizzate in variabili binarie utilizzando come cut-off la mediana del gruppo.

Il valore di significatività sia per il confronto fra gruppi che per l'analisi di regressione è stato fissato per $p < 0.05$.

RISULTATI

Descrizione della popolazione

Al termine del periodo di osservazione è stato possibile confermare la diagnosi di MP per 96 pazienti. Le caratteristiche clinico demografiche sono dettagliate in *Tabella 3*. In breve, la popolazione presentava un'età media al momento della diagnosi di 63,8 anni, una durata media tra l'esordio dei primi sintomi riferiti e il momento dello scan di 24,7 mesi. Quarantanove dei pazienti erano maschi. In merito al quadro motorio il punteggio medio dell'UPDRS III era di 15,3 punti e il MMSE medio della popolazione di 27,6.

Il grado di compromissione motoria è stato ulteriormente dettagliato calcolando score specifici per i singoli sintomi.

Il punteggio tremore, ottenuto dall'item 20, era mediamente di 1,3.

Il punteggio bradicinesia ottenuto sommando gli item 23, 24, 25, 26 e 31 era mediamente di 5,45.

Il punteggio medio di rigidità, ottenuto dall'item 22, era di 2,9.

Confronto fra gruppi

Di questi pazienti, 17 (18%) hanno sviluppato demenza secondo i criteri richiesti. Le caratteristiche cliniche e demografiche delle due popolazioni sono dettagliate in *Tabella 4*. Le variabili con distribuzione parametrica sono state confrontate con test T, risultando significativamente diversi il MMSE all'esordio, maggiormente compromesso nei pazienti che avrebbero sviluppato demenza (25,4 vs 28,2) e il punteggio della bradicinesia, più gravemente compromesso in coloro che avrebbero sviluppato demenza (8,9 vs 4,8). Ai limiti della significatività la differenza tra i due gruppi relativamente alla gravità motoria globalmente considerata (UPDRS parte III, punteggio totale).

Gli indici di captazione di ¹²³I-FP-CIT sono risultati significativamente inferiori nei pazienti che avrebbero sviluppato demenza sia considerando singolarmente i nuclei dei due lati sia limitando la valutazione ad una media tra i due lati (*Tabella 5*).

La distribuzione per sesso, valutata con test CHI, non è risultata significativamente diversa tra i due gruppi (*Tabella 6*).

La distribuzione della compromissione del test dei pentagoni tra i due gruppi è risultata significativamente diversa con una maggior presenza, statisticamente significativa, di pazienti con compromissione del test dei pentagoni nel gruppo che avrebbe sviluppato demenza (60% vs 20%; $p < 0.01$) (*Tabella 7*).

Analisi di regressione

Per verificare il ruolo predittivo per lo sviluppo di demenza sia della compromissione al test dei pentagoni sia del grado di denervazione dopaminergica quest'ultimo parametro è stato trasformato da variabile continua a variabile binaria dividendo in campione in due gruppi che avessero captazione media striatale, del caudato e del putamen rispettivamente sotto o sopra la mediana del gruppo. Quest'ultimo valore era rispettivamente di 2,3; 3,0; 1,7 per striato in toto, caudato e putamen.

Tali variabili sono stati quindi introdotte in un modello di regressione logistica binaria.

Il modello ottenuto utilizzando la performance al test dei pentagoni e la captazione striatale media è risultato statisticamente significativo- CHI quadro: 20,7 ($p < 0.001$)- ed in grado di predire il 34,8% della varianza del rischio di demenza (R^2 di Nagelkerke) consentendo di classificare correttamente il 87,6% dei pazienti. Entrambe le variabili sono risultate in grado di contribuire significativamente al modello (*Tabella 8*).

Analogamente significativo è risultato il modello in cui venivano introdotti quali variabili la performance al test dei pentagoni e la captazione media dei caudati (*Tabella 9*). Il modello non si è dimostrato invece significativo quando veniva inserita come seconda variabile la misura di captazione media dei putamen.

Per valutare la possibile interferenza della relazione tra uptake striatale e UPDRS III il modello è stato replicato inserendo quale ulteriore variabile il valore di UPDRS III al baseline. Il modello permane significativo e significativo risulta il contributo della performance al test della copia dei pentagoni ma non del punteggio UPDRS III (*Tabella 10*). Anche introducendo il punteggio totale del MMSE basale, significativamente diverso tra il gruppo MP che avrebbe sviluppato demenza rispetto ai pazienti che al follow-up ancora risultavano non dementi, il modello statistico rimaneva significativo per il valore

predittivo positivo di tutti e tre i parametri considerati (MMSE totale, captazione striatale di tracciante, performance alla copia dei pentagoni).

DISCUSSIONE

La disfunzione cognitiva rappresenta una componente di rilievo nella Malattia di Parkinson sia per quanto riguarda la qualità della vita che la sopravvivenza del paziente. Sebbene sia frequentemente rilevabile già all'esordio della malattia, la prevalenza aumenta con la durata della stessa, tendendo ad evolvere verso una vera e propria demenza in una percentuale significativa di pazienti.

Diversamente dalla disabilità motoria, ricollegabile in buona parte alla deplezione di dopamina nigrostriatale, il substrato neurochimico della demenza in corso di Malattia di Parkinson (MPD) è probabilmente più complesso ed interessa anche altri sistemi neurotrasmettitoriali. Proprio l'eterogeneità della MPD, neurochimica ma anche, come è stato ampiamente dimostrato, neuropatologica e clinica, rende difficoltosa l'individuazione di fattori predittivi attendibili e di schemi terapeutici efficaci, se non nel migliorare, quanto meno nello stabilizzare il quadro cognitivo del paziente.

In questo studio è stato osservato l'outcome cognitivo di 96 pazienti con Malattia di Parkinson iniziali durante un follow-up di 5 anni, valutando in particolare il possibile ruolo predittivo dello sviluppo di demenza del grado di degenerazione nigrostriatale misurata con SPECT con 123I-FP-CIT eseguita al baseline e della performance al baseline del test della copia dei pentagoni.

Durante il follow-up il 18% dei pazienti ha sviluppato demenza, definita sulla base dei criteri diagnostici della Movement Disorder Society ³¹. Il dato è sostanzialmente in accordo con quello precedentemente presentato da Williams-Gray et al. che, utilizzando i

medesimi criteri, avevano osservato dopo un follow-up di 5 anni lo sviluppo di demenza nel 19% dei casi (22 su 109 pazienti con MP considerati) ⁵³.

Tra il gruppo dei pazienti che hanno sviluppato demenza e quello dei pazienti non dementi non state rilevate differenze significative riguardanti l'età alla diagnosi (66 vs 63) e il sesso (8 F e 9 M vs 39 F e 40 M).

Per quanto riguarda l'analisi dei dati SPECT con 123I-FP-CIT, i pazienti che hanno sviluppato demenza hanno mostrato, rispetto ai pazienti con MP non dementi, valori minori di captazione del tracciante al baseline sia a livello striatale valutato come media tra i due lati ($p < 0.01$), sia nei nuclei caudati e nei putamen analizzati singolarmente.

Questo risultato sembra confermare l'importanza della degenerazione dopaminergica nigrostriatale nello sviluppo di declino cognitivo nei pazienti con MP. In particolare la deplezione di dopamina è stata correlata alla sindrome disesecutiva, spesso presente già al momento della diagnosi di MP e conseguente con molta probabilità alla disfunzione di alcune aree della corteccia pre-frontale strettamente connesse con i nuclei della base attraverso circuiti paralleli cortico-striatali dopamino dipendenti.

La correlazione tra grado di degenerazione dopaminergica nigrostriatale misurata con SPECT con 123I-FP-CIT al baseline e outcome cognitivo era stata già dimostrata da Ravina et al. ⁵⁰ che, sottoponendo 491 pazienti con MP *de novo* a SPECT con *123I-β-CIT* sia al baseline che dopo 22 mesi, e monitorandone le capacità motorie (*UPDRS*), le caratteristiche cognitive (*Montreal Cognitive Assessment*) e comportamentali, avevano osservato che livelli più bassi di captazione nigrostriatale del tracciante al baseline rappresentano un fattore di rischio indipendente non soltanto per disabilità conseguente alla sintomatologia motoria, cadute e instabilità posturale, ma anche per lo sviluppo di declino cognitivo, psicosi e sintomi depressivi clinicamente rilevanti.

Nonostante il ruolo determinante della deplezione dopaminergica nella genesi della sindrome disesecutiva, l'efficacia della terapia dopaminergica nel trattamento della disfunzione cognitiva sembra variare a seconda dello stadio della malattia⁹³. Se infatti all'esordio della MP, e principalmente nei pazienti *de novo*, la somministrazione di dopamina potrebbe migliorare le funzioni esecutive, nei pazienti in fase avanzata di MP potrebbe addirittura determinarne un peggioramento ¹⁰². In realtà i risultati fin'ora ottenuti sull'efficacia della terapia dopaminergica nel migliorare le capacità cognitive dei pazienti

con MP appaiono spesso contrastanti e variabili a seconda delle caratteristiche della popolazione studiata. In effetti bisogna considerare sia la complessità neurochimica e neuropatologica sottostante ad una determinata abilità cognitiva, la cui funzionalità è conseguente all'interazione tra diversi sistemi neuronali e diverse aree cerebrali, sia, nell'ambito della stessa innervazione dopaminergica, la presenza di sistemi trasmettitoriali paralleli al nigrostriatale, quale il sistema meso-limbico o meso-corticale, la cui compromissione può presentare nella MP tempistiche differenti rispetto a quella del sistema nigrostriatale. Pertanto, sebbene la terapia dopaminergica possa risultare intuitivamente utile a colmare la disfunzione del sistema nigro-striatale, sia da un punto di vista motorio che cognitivo, non è da escludere che possa agire negativamente su un sistema basalmente conservato.

Significativamente diversi sono risultati il MMSE all'esordio e il punteggio della bradicinesia, entrambi maggiormente compromessi nei pazienti che avrebbero sviluppato demenza (MMSE 25 vs 28; bradicinesia 8,9 vs 4,8). Sebbene ai limiti della significatività, i pazienti che hanno sviluppato demenza hanno inoltre presentato al baseline una maggiore disabilità motoria globalmente considerata (UPDRS III 17 vs 14). Quest'ultimo dato potrebbe essere interpretato in relazione alla suddetta maggior degenerazione dopaminergica nei pazienti che sviluppano demenza, la cui associazione con il grado di compromissione motoria è ormai nota^{163, 164}.

La performance al test della copia dei pentagoni eseguita al baseline si è dimostrata significativamente peggiore nei pazienti che hanno sviluppato demenza. Il 60 % dei pazienti appartenenti a questo gruppo ha infatti eseguito il test in maniera non corretta, a differenza dei pazienti non sviluppati demenza in cui la percentuale di esecuzione errata del test è risultata del 20 % ($p < 0,01$).

I dati ottenuti concordano con quanto già osservato da Williams-Gray et al. nello studio CamPaIGN²⁴ in cui l'esecuzione errata del test della copia dei pentagoni si è dimostrata predittiva (*Hazard Ratio* 3.05, $p = 0.005$) dello sviluppo di demenza, definita sulla base di un MMSE < 26 e dei criteri diagnostici del DSM IV, unitamente all'età di esordio e ad una fluenza semantica < 20. Più recentemente anche Kaul et al. in uno studio su 224 pazienti con MP aventi un MMSE ≥ 26 , hanno riscontrato che dopo un periodo di follow-up di

almeno 2 anni (6 anni in media, con un range di 2-23 anni) i pazienti che all'inizio dello studio ricopiavano in maniera non corretta i pentagoni (40 uomini e 40 donne) mostravano un declino cognitivo annuo quasi tre volte maggiore rispetto al gruppo di pazienti che eseguivano correttamente il test (83 uomini e 61 donne) ⁴⁹.

In effetti il deficit visuo-costruttivo e, più in generale, visuo-spaziale, di cui la performance errata al test della copia dei pentagoni è esemplificativa, è un elemento caratterizzante la disfunzione cognitiva nella MP nella cui genesi, sebbene gli studi effettuati non siano a tutt'oggi conclusivi, sembra essere determinante l'alterazione del sistema di trasmissione colinergico che dal nucleo Basale di Meynert raggiunge le cortecce parietali, occipitali e temporali.

Proprio considerando l'importanza della deplezione di acetilcolina a livello corticale nello sviluppo di MPD, inibitori dell'acetilcolinesterasi, tra cui il donepezil, la rivastigmina, e la galantamina sono stati testati in passato nei pazienti con MPD, con un tendenziale miglioramento dei sintomi cognitivi, più evidente con l'utilizzo della rivastigmina, ed un possibile beneficio anche per quanto riguarda i sintomi comportamentali. L'efficacia sembra in ogni caso modesta: in uno studio di metanalisi finalizzato a valutare l'efficacia degli inibitori dell'acetilcolinesterasi nei pazienti con MPD, soltanto nel 5.3% dei pazienti è emerso un miglioramento degli outcome primari, mentre il 10.1% dei pazienti trattati con placebo ha dimostrato un peggioramento, suggerendo un'efficacia complessiva vicina al 15% ¹⁴¹.

Interessante è risultata l'analisi di regressione logistica binaria contenente due variabili indipendenti, il test della copia dei pentagoni al baseline e la captazione di tracciante misurata con la SPECT con 123I-FP-CIT eseguita al baseline. Quest'ultimo parametro è stato trasformato da variabile continua a variabile binaria dividendo in campione in due gruppi che avessero captazione media striatale, del caudato e del putamen rispettivamente sotto o sopra la mediana del gruppo.

Il modello ottenuto utilizzando la performance al test dei pentagoni e la captazione striatale media è risultato statisticamente significativo ($p < 0.001$) dimostrando un valore predittivo di declino cognitivo nel 35% dei pazienti.

Analogamente significativo è risultato il modello in cui venivano introdotti quali variabili la performance al test della copia dei pentagoni e i valori di captazione media dei caudati,

mentre non si è dimostrato significativo il modello considerante come variabili la performance al test della copia dei pentagoni e i valori di captazione media dei nuclei putamen. Ciò sembra confermare, in accordo ad altri lavori precedenti, l'ipotesi di Alexander e Crutcher che attribuisce un'importanza maggiore al putamen nel controllo della funzione motoria e al caudato nel controllo della funzione cognitiva. Tra l'altro il ruolo del caudato sulle funzioni cognitive è stato dimostrato anche in altre malattie neurodegenerative come la Malattia di Huntington¹⁶⁵.

Anche introducendo il punteggio totale del MMSE basale, significativamente diverso tra il gruppo MP che avrebbe sviluppato demenza rispetto ai pazienti che al follow-up ancora risultavano non dementi, il modello statistico rimaneva significativo per il valore predittivo positivo di tutti e tre i parametri (MMSE totale, captazione striatale di tracciante, performance alla copia dei pentagoni).

In realtà, specialmente quando il test neuropsicologico utilizzato potrebbe essere influenzato dalle capacità motorie del paziente, quest'ultimo fattore dovrebbe essere considerato al fine di introdurre opportuni fattori di correzione. Per valutare la possibile interferenza della disabilità motoria il modello è stato replicato inserendo quale ulteriore variabile il valore di UPDRS III al baseline. Il modello permane significativo e significativo risulta il contributo della performance al test della copia dei pentagoni ma non del punteggio UPDRS III.

In precedenza anche un altro studio aveva valutato la possibilità di predire lo sviluppo di demenza nei pazienti con MP attraverso l'analisi combinata di più marcatori. In questo caso erano stati considerati i dati ottenuti dall'analisi del liquido cerebrospinale, dai test neuropsicologici e dalla RM, dimostrando che il 100% dei pazienti che al baseline mostrava alterazioni in tutti e tre i marcatori sviluppava demenza durante il follow-up¹⁶⁶. I limiti del lavoro sono tuttavia rappresentati sia dal ridotto numero di pazienti studiati (27 pazienti con MP de novo) sia dalla difficile applicabilità clinica.

La necessità di individuare fattori predittivi che combinati consentano una previsione del rischio di sviluppo di declino cognitivo con attendibilità maggiore rispetto a quando analizzati singolarmente, è stata discussa di recente anche da Moore e Baker⁵⁸. Gli autori sottolineano l'importanza, in questo senso, dell'utilizzo di criteri diagnostici di demenza in corso di malattia di Parkinson uniformi, rappresentando proprio la presenza di differenti criteri diagnostici un importante motivo di discordanza tra i dati presenti in letteratura.

Le potenzialità dello studio sono rappresentate da una parte dalla numerosità del campione considerato e dall'altra dai selettivi criteri di inclusione considerati che hanno consentito, ad esempio, di escludere quei pazienti in cui la presenza di un esteso carico lesionale vascolare avrebbe potuto contribuire significativamente al declino cognitivo. Inoltre il follow-up di 5 anni ha consentito, pur in assenza di un riscontro anatomico-patologico, di escludere dall'analisi tutti quei pazienti con parkinsonismi atipici o secondari, la cui diagnosi poteva risultare clinicamente incerta in fase iniziale di malattia. Elemento ulteriore da considerare è l'utilizzo per il calcolo degli indici di captazione del software BasalGanglia con conseguente riduzione dell'errore di misura.

I limiti maggiori sono invece probabilmente determinati dalla mancanza di una valutazione neuropsicologica approfondita con test specifici per i singoli domini cognitivi, d'altronde difficilmente applicabile in studi longitudinali su una coorte così ampia di pazienti. Inoltre, da un punto di vista della metodica di imaging, la mancata differenziazione dei valori di captazione di tracciante alla SPECT con ¹²³I-FP-CIT tra strutture striatali di destra e di sinistra non ha consentito di valutare individualmente il potenziale contributo di ciascuno striato, condizione importante alla luce della dominanza emisferica di alcune funzioni cognitive. D'altra parte tale differenziazione a fronte di una malattia tipicamente asimmetrica nelle manifestazioni cliniche e nell'entità del processo degenerativo, quale è per l'appunto la Malattia di Parkinson, avrebbe contribuito all'introduzione di un bias legato alla possibile inclusione di una sproporzione tra pazienti con prevalente manifestazione destra o sinistra.

In prospettiva futura, una maggior conoscenza dei meccanismi patogenetici sottostanti lo sviluppo di demenza in corso di Malattia di Parkinson e l'identificazione di fattori predittivi di declino cognitivo sempre più attendibili potranno permettere di stratificare i pazienti con MP iniziale sulla base del rischio di sviluppo di disfunzione cognitiva adeguando di conseguenza, e per quanto possibile, la terapia.

Inoltre la stratificazione dei pazienti con MP iniziale o ancora non trattati sulla base del rischio di sviluppare demenza potrebbe eventualmente facilitare la selezione dei pazienti da arruolare in specifici trials clinici di farmaci o terapie non farmacologiche modificanti il decorso della malattia.

CONCLUSIONE

Nel complesso, i risultati del nostro studio indicano che sia il grado di degenerazione nigrostriatale, misurata con SPECT con 123I-FP-CIT al baseline, che le abilità visuospatiali e costruttive, valutate con il test della copia dei pentagoni, sono associate all'outcome cognitivo nei pazienti con Malattia di Parkinson.

I pazienti che al follow-up avrebbero sviluppato demenza hanno infatti presentato al baseline, rispetto ai pazienti che non avrebbero sviluppato demenza, valori significativamente inferiori di captazione striatale del tracciante e hanno mostrato una percentuale significativamente maggiore di performance errata al test della copia dei pentagoni.

Inoltre, quando inserite in un'analisi di regressione logistica binaria, le due variabili hanno dimostrato una predittività del rischio di sviluppo di demenza pari al 35% ($p < 0.001$) confermando, come riscontrato da studi precedenti, che la degenerazione dopaminergica nigrostriatale e la disfunzione delle aree corticali posteriori, implicata nella comparsa del deficit visuospatial, con una possibile azione sinergica, rivestono un ruolo fondamentale nel determinare il rischio di declino cognitivo nei pazienti con MP.

I suddetti fattori non sono tuttavia di per sé sufficienti a spiegare completamente il rischio di demenza nei pazienti con MP durante l'intero percorso della malattia e nei differenti fenotipi clinici della stessa, da qui la necessità di ulteriori studi finalizzati all'individuazione di tali predittori.

TABELLE E GRAFICI

Tabella 3: Dati demografico-clinici della popolazione studiata

| | N | Minimo | Massimo | Media | Deviazione std. |
|--|----------|---------------|----------------|--------------|----------------------------|
| Età alla diagnosi | 96 | 37 | 85 | 63,79 | 10,385 |
| Durata di malattia pre scan (mesi) | 90 | 1 | 132 | 24,7 | 25,584 |
| Tremore all'esordio (somma item 20) | 85 | 0 | 6 | 1,29 | 1,387 |
| Rigidità all'esordio (somma item 22) | 84 | 0 | 11 | 2,90 | 2,051 |
| Bradicinesia all'esordio (somma 23,24,25,26,31) | 82 | 0 | 25 | 5,45 | 4,167 |
| Cau dx | 96 | ,54 | 5,60 | 3,0651 | ,96620 |
| Put dx | 96 | ,100 | 4,060 | 1,65240 | ,708122 |
| Cau sn | 96 | 1,31 | 6,37 | 3,1957 | ,91491 |
| Put sn | 96 | ,65 | 3,84 | 1,8204 | ,62254 |
| UPDRS III anno 0 | 87 | 3 | 53 | 15,33 | 7,845 |
| MMSE anno 0 | 66 | 23 | 30 | 27,64 | 2,153 |

Tabella 4: Dati demografico-clinici di confronto tra pazienti che non sviluppano demenza e pazienti che sviluppano demenza

| | Demenza 5anno diagnosi | N | Media | Devizione std. | Errore std. Media |
|--|-----------------------------------|----------|--------------|---------------------------|------------------------------|
| Età alla diagnosi | ,00 | 78 | 63,21 | 10,492 | 1,188 |
| | 1,00 | 17 | 66,47 | 9,722 | 2,358 |
| Durata malattia pre- scan (mesi) | ,00 | 76 | 26,08 | 27,251 | 3,126 |
| | 1,0 | 14 | 17,21 | 11,192 | 2,991 |
| Tremore all'esordio (somma item 20) | ,00 | 70 | 1,31 | 1,346 | ,161 |
| | 1,0 | 15 | 1,20 | 1,612 | ,416 |
| Rigidità all'esordio (somma item 22) | ,00 | 71 | 2,80 | 1,961 | ,233 |
| | 1,0 | 13 | 3,46 | 2,504 | ,694 |
| Bradicinesia all'esordio (somma 23,24,25,25,31) | ,00 | 70 | 4,86 | 3,990 | ,477 |
| | 1,0 | 12 | 8,92 | 3,554 | 1,026 |
| MMSE anno 0 | ,00 | 55 | 28,22 | 1,595 | ,215 |
| | 1,00 | 14 | 25,43 | 1,785 | ,477 |
| UPDRS III anno 0 | ,00 | 74 | 13,99 | 6,580 | ,765 |
| | 1,00 | 16 | 17,13 | 5,227 | 1,307 |

Tabella 5: Correlazione tra captazione striatale di 123I-FP-CIT e sviluppo di demenza a 5 anni

| | Demenza 5 anno diagnosi | | N | Media | Deviazione std. | Errore std. Media |
|----------------------|----------------------------|------|----|---------|--------------------|----------------------|
| | ,00 | 1,00 | | | | |
| Cau dx | ,00 | | 79 | 3,1922 | ,96704 | ,10880 |
| | 1,00 | | 17 | 2,4747 | ,73075 | ,17723 |
| Put dx | ,00 | | 79 | 1,76089 | ,713829 | ,080312 |
| | 1,00 | | 17 | 1,14824 | ,406252 | ,098531 |
| Cau sn | ,00 | | 79 | 3,3620 | ,87776 | ,09876 |
| | 1,00 | | 17 | 2,4229 | ,66557 | ,16142 |
| Put sn | ,00 | | 79 | 1,9330 | ,60344 | ,06789 |
| | 1,00 | | 17 | 1,2971 | ,41503 | ,10066 |
| Mean caudate | ,00 | | 79 | 3,2771 | ,84222 | ,09476 |
| | 1,00 | | 17 | 2,4488 | ,66649 | ,16165 |
| Mean putamen | ,00 | | 79 | 1,8470 | ,56831 | ,06394 |
| | 1,00 | | 17 | 1,2226 | ,34074 | ,08264 |
| Mean striatum | ,00 | | 79 | 2,5620 | ,67941 | ,07644 |
| | 1,00 | | 17 | 1,8357 | ,46005 | ,11158 |

Tabella 6: Correlazione tra sesso e sviluppo di demenza a 5 anni

| Conteggio | Demenza 5 anno diagnosi | | Totale |
|---------------|-------------------------|------|--------|
| | ,00 | 1,00 | |
| Sesso | | | |
| - F | 39 | 8 | 47 |
| - M | 40 | 9 | 49 |
| Totale | 79 | 17 | 96 |

Tabella 7: Correlazione tra test della copia dei pentagoni e sviluppo di demenza a 5 anni

| Conteggio | Demenza 5 anno diagnosi | | Totale |
|------------------------|-------------------------|------|--------|
| | ,00 | 1,00 | |
| Copia pentagoni | | | |
| - ,00 | 59 | 6 | 65 |
| - 1,00 | 15 | 9 | 24 |
| Totale | 74 | 15 | 89 |

Tabella 8: Modello di regressione logistica binaria ottenuto utilizzando come variabili il risultato al test della copia dei pentagoni e la captazione striatale media di tracciante

| | B | Significatività <i>p</i> | Exp(B) | Intervallo di confidenza 95% per Exp (B) | |
|------------------|-------|-----------------------------|--------|---|--------|
| Pentagoni | 2,379 | 0,004 | 10,795 | 2,165 | 53,819 |
| Striato | 1,632 | 0,001 | 5,115 | 1,414 | 18,500 |

Tabella 9: Modello di regressione logistica binaria ottenuto utilizzando come variabili il risultato al test della copia dei pentagoni e la captazione media di tracciante a livello dei caudati

| | B | Significatività <i>p</i> | Exp(B) | Intervallo di confidenza 95% per Exp (B) | |
|------------------|-------|-----------------------------|--------|---|--------|
| Pentagoni | 1,776 | 0,006 | 15,906 | 1,647 | 31,184 |
| Caudato | 2,163 | 0,009 | 8,695 | 1,727 | 43,780 |

Tabella 10: Modello di regressione logistica binaria ottenuto utilizzando come variabili la captazione striatale media di tracciante, il risultato al test della copia dei pentagoni e il punteggio UPDRS III al baseline

| | B | E.S | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% CI per EXP (B) | |
|-----------------------------|-------|-------|-------|----|------|--------|--------------------|-----------|
| | | | | | | | Inferiore | Superiore |
| Striato | 3,185 | 1,112 | 8,205 | 1 | ,004 | 24,178 | 2,734 | 213,798 |
| Pentagoni | 2,014 | ,739 | 7,419 | 1 | ,006 | 7,491 | 1,759 | 31,904 |
| UPDRS III anno 0 | 0,49 | ,049 | ,988 | 1 | ,320 | 1,050 | ,953 | 1,157 |

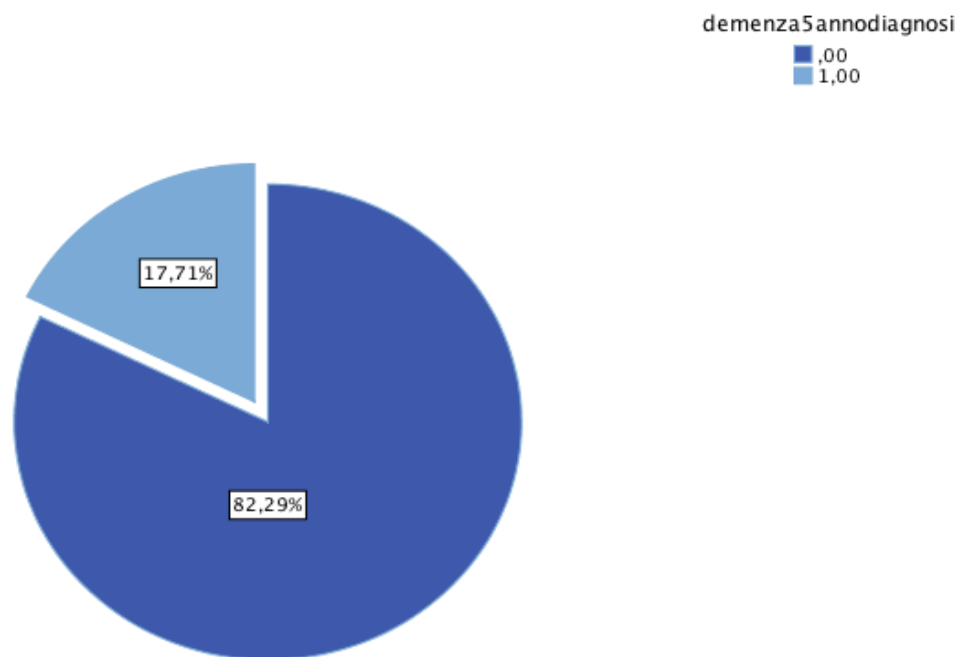


Grafico 1: Percentuale di pazienti che sviluppa demenza dopo 5 anni di follow-up

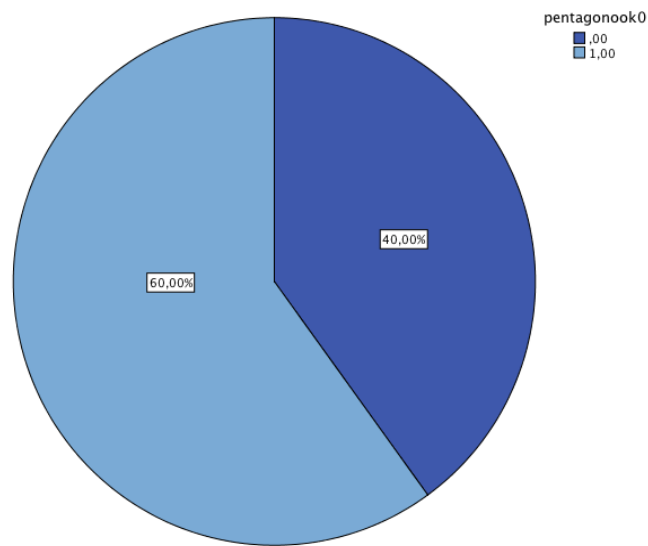


Grafico 2: Percentuale di alterazione al baseline del test della copia dei pentagoni nei pazienti che sviluppano demenza

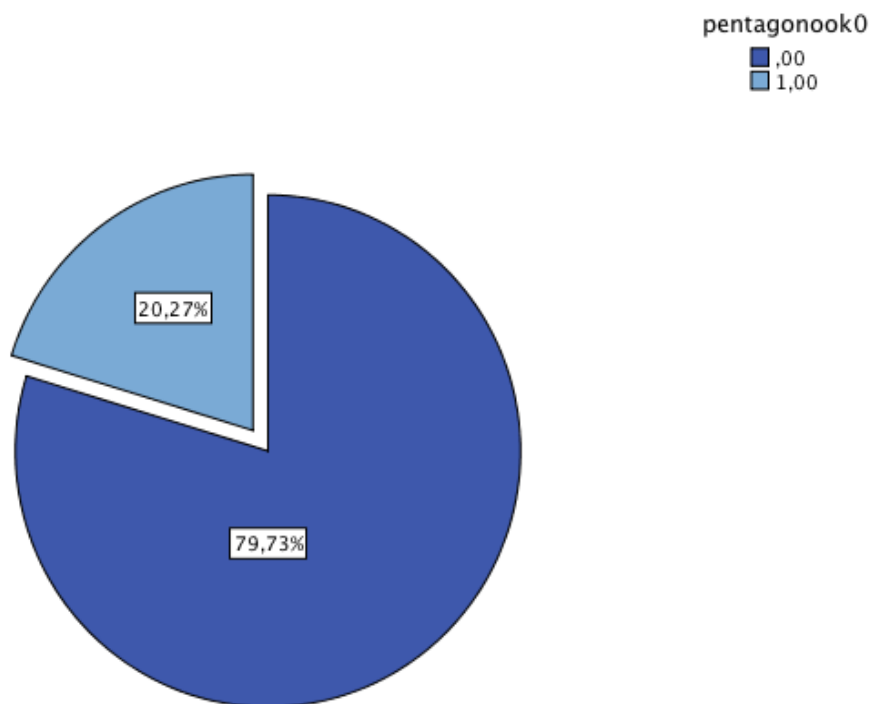


Grafico 3: Percentuale di alterazione al baseline del test della copia dei pentagoni nei pazienti che non sviluppano demenza

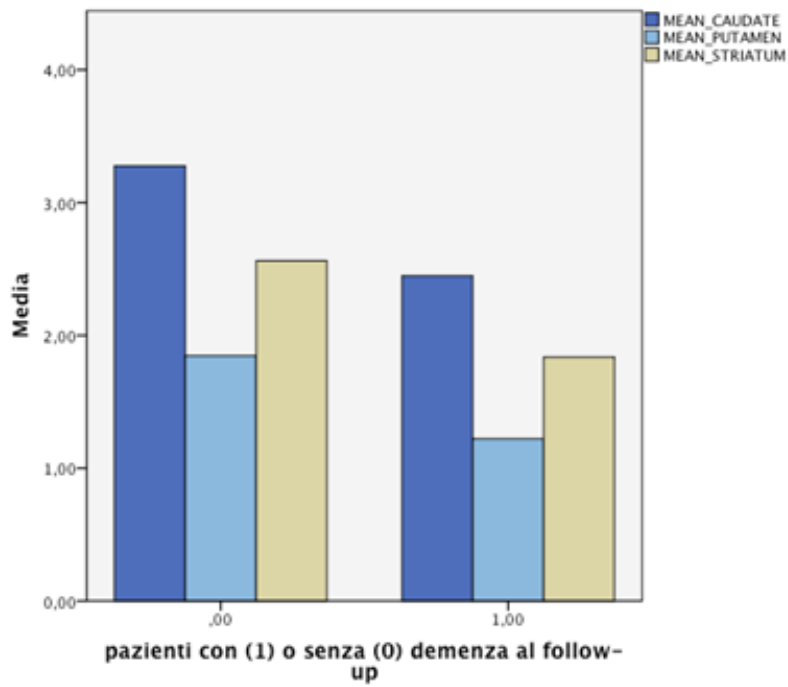


Grafico 4: Confronto tra gli indici di captazione striatale di 123I-FP-CIT al baseline nei pazienti con o senza demenza al follow-up

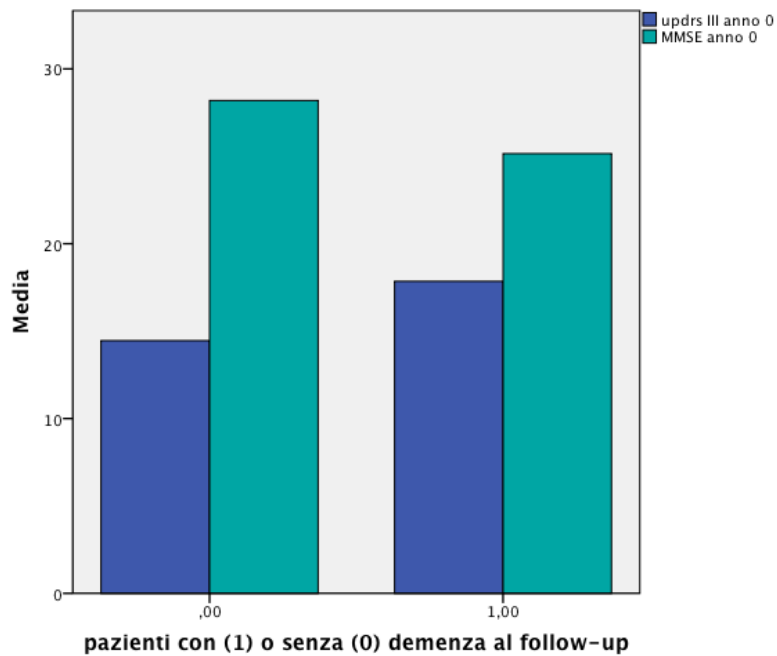


Grafico 5: Confronto tra i punteggi all' UPDRS III e al MMSE al baseline nei pazienti con o senza demenza al follow-up

APPENDICE

Allegato I: Criteri diagnostici clinici per la diagnosi di Malattia di Parkinson secondo la UK Brain Bank Society

Step 1: Diagnosi di sindrome parkinsoniana

Bradicinesia e almeno uno tra i seguenti:

- Tremore di riposo (4-6 Hz)
- Rigidità
- Instabilità posturale non conseguente a disfunzione visiva, cerebellare, vestibolare o propriocettiva

Step 2: Criteri di esclusione

Storia di:

- Ripetuti ictus
- Ripetuti traumi cranici
- Chiara encefalite
- Crisi oculogire
- Trattamento neurolettico all'esordio dei sintomi
- Più di un parente affetto
- Remissione sostenuta
- Manifestazioni strettamente unilaterali dopo 3 anni
- Paralisi sopranucleare dello sguardo
- Segni cerebellari
- Precoce coinvolgimento autonomo severo
- Precoce demenza severa con disturbi di memoria, linguaggio, prassia
- Segno di Babinsky
- Presenza di tumore cerebrale o idrocefalo
- Risposta negativa a dosi elevate di levodopa
- Esposizione a sostanze neurotossiche

Step 3: Criteri di supporto

Richiesti tre o più tra i seguenti per la diagnosi definitiva di MP:

- Insorgenza unilaterale
- Tremore di riposo all'esordio
- Disordine progressivo
- Asimmetria persistente a carico del lato colpito all'esordio
- Eccellente risposta alla L-Dopa
- Corea severa L-Dopa indotta
- Risposta alla L-Dopa per un minimo di 5 anni
- Decorso clinico di minimo 10 anni

Allegato II: Caratteristiche della demenza associata a Malattia di Parkinson

| |
|---|
| Caratteristiche principali: |
| 1. Diagnosi di Malattia di Parkinson secondo i criteri della Queen Square brain bank |
| 2. Deterioramento cognitivo ad esordio insidioso e lentamente progressivo, sviuppato nel contesto di malattia di Parkinson diagnosticato in base alla storia, la valutazione clinica e mentale secondo le seguenti caratteristiche: compromissione di più di un dominio; presenza di declino rispetto allo stato premorbo; deficit tale da compromettere le attività di vita quotidiana (sociale, occupazionale o autonomie personali), indipendentemente dall'impairment ascrivibile ai sintomi motori o autonomici. |
| Caratteristiche cliniche associate: |
| <i>Aspetti cognitivi:</i> |
| 1. <u>Attenzione</u> : compromissione della memoria spontanea e di fissazione, scarse prestazioni nei tasks attentivi (la performance può essere influenzata da fluttuazioni sia nella stessa giornata che in diversi giorni); |
| 2. <u>Funzioni esecutive</u> : compromissione dei tasks che richiedono programmazione, formulazione dei concetti, la ricerca di regole, il cambiamento e il mantenimento di uno schema preciso; Bradifrenia |
| 3. <u>Funzioni visuospaziali</u> : compromessi tasks che richiedono orientamento visuospaziale, percezione e costruzione; |
| 4. <u>Memoria</u> : compromissione della rievocazione di eventi recenti o di tasks che richiedono di comprendere nuove nozioni; la memoria solitamente migliora con un rinforzo; solitamente il riconoscimento è migliore della rievocazione libera; |
| 5. <u>Linguaggio</u> : tendenzialmente conservato. Talvolta si possono riscontrare difficoltà nel reperire i vocaboli o nella comprensione; |
| <i>Aspetti comportamentali:</i> |
| 1. Apatia: perdita di spinta motivazionale e interessi; |
| 2. Cambiamento di personalità e di umore includendo flessione dell'umore in senso depressivo e elevazione della quota ansiosa; |
| 3. Allucinazioni: prevalentemente visive, solitamente complesse, (visione di persone, animali o oggetti); |
| 4. Deliri: solitamente paranoidee, solitamente con sfondo di infedeltà o convinzione di avere estranei in casa; |
| 5. Eccessiva sonnolenza diurna. |

Caratteristiche che non escludono la diagnosi di Malattia di Parkinson, ma rendono dubbia la diagnosi:

1. Coesistenza di altri fattori che possono causare deterioramento cognitivo ma non giudicati tali;

2. Non chiaro intervallo di tempo tra insorgenza dei disturbi motori e cognitivi;

Caratteristiche che suggeriscono possibili cause di demenza che se presenti rendono impossibile la diagnosi di PD-D:

Disturbi cognitivi e comportamentali che compaiono in concomitanza ad altre condizioni come: Stato confusionale acuto causato da patologie sistemiche o intossicazione da farmaci; Depressione maggiore in accordo con i criteri del DSM-IV;

Caratteristiche compatibili con diagnosi di “Demenza Vascolare Probabile” in accordo con i criteri del National Institute of Neurological Disease and Stroke-AIREN (demenza nel contesto di malattia cerebrovascolare come indicato da segni neurologici focali all’esame neurologico e evidenza all’imaging di malattia cerebrovascolare importante E una relazione tra le due cose come indicato dalla presenza di una o più delle seguenti caratteristiche: insorgenza di demenza a distanza di tre mese dall’ictus, rapida deterioramento delle funzioni cognitive, andamento fluttuante, andamento a gradini del deficit cognitivo).

PD-D: Parkinson’s Disease con Demenza;

AIREN: Association International pour la recherche et l’Enseignement en Neurosciences

Allegato III: Criteri di probabile e possibile diagnosi di Malattia di Parkinson con Demenza

| |
|--|
| <u>Probabile PD-D</u> |
| 1. <i>necessario</i> : presenti le caratteristiche principali al Punto 1 e 2 Allegato II; |
| 2. <i>necessario</i> : caratteristiche cliniche associate: <ul style="list-style-type: none">- tipico profilo cognitivo incluso l'interessamento di due dei quattro domini cognitivi fondamentali (attenzione, funzioni esecutive, funzioni visuospatiali, free recall memory che migliora solitamente con la stimolo)- la presenza di almeno un disturbo comportamentale (apatia, elevazione della quota ansiosa o flessione dell'umore in senso depressivo, allucinazioni, delusioni, eccessiva sonnolenza diurna) supporta la diagnosi di PD-D probabile; la mancanza di tali disturbi non esclude comunque la diagnosi; |
| 3. <i>necessario</i> : assenza di caratteristiche che rendono la diagnosi incerta; |
| 4. <i>necessario</i> : assenza di caratteristiche che suggeriscono altre diagnosi. |
| <u>Possibile PD-D</u> |
| 1. <i>necessario</i> : presenti le caratteristiche principali al Punto 1 e 2 Allegato II; |
| 2. o 3 non rispettati; |
| 2. profilo cognitivo atipico in uno o più domini, per esempio prevalentemente come afasia fluente, o interessamento puro della memoria di archiviazione con conservazione dell'attenzione. Disturbi comportamentali possono essere presenti o meno; |
| 3. uno o più criteri che rendono la diagnosi incerta possono essere presenti; |
| 4. <i>necessario</i> : nessuno dei fattori che suggeriscono altre diagnosi sono presenti. |
| PD-D: Parkinson's disease con Demenza |

Allegato IV: Mini Mental State Examination (Folstein, 1975)

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Nome e cognome Età Data dell'esame .../.../...
Valutazione Sesso M/F Punteggio Totale

ORIENTAMENTO

1. In quale anno, stagione, mese, giorno del mese, giorno, siamo?
(Punteggio massimo 5)
2. Dove siamo? Stato, regione, città, ospedale, piano.
(Punteggio massimo 5)

MEMORIA A BREVE TERMINE

3. Dire il nome di 3 oggetti: casa, pane, gatto (1 sec. ciascuno). Ripeterli fino a 6 volte. (Punteggio massimo 3)

ATTENZIONE E CALCOLO

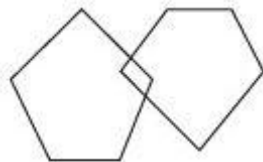
4. Contare all'indietro per 7 (cessare dopo 5 risposte). Oppure fare dire "VERBO" al contrario (Punteggio massimo 5)

MEMORIA DI FISSAZIONE

5. Chiedere il nome dei 3 oggetti nominati in precedenza
(Punteggio massimo 3).

LINGUAGGIO

- 6a. Dire il nome dell'oggetto x e dell'oggetto y (penna e orologio)
(Punteggio massimo 2)
- 6b. Ripetere la frase "non se, e o ma" (Punteggio massimo 1)
- 6c. Eseguire "Prendi un foglio con la mano destra, piegalo a metà, e buttalò in terra" (Punteggio massimo 3)
- 6d. Leggere ed eseguire l'ordine "CHIUDI GLI OCCHI"
(Punteggio massimo 1)
- 6e. Scrivere una frase (Punteggio massimo 1)
- 6f. Copiare un disegno (Punteggio massimo 1)



PUNTEGGIO TOTALE/30

BIBLIOGRAFIA

1. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology* 2009;72:S1-136.
2. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology* 2003;157:1015-1022.
3. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2003;348:1356-1364.
4. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2006;5:525-535.
5. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales-Gonzalez JM, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2004;62:734-741.
6. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician* 2013;87:267-273.
7. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 2003;24:197-211.
8. Braak H, Bohl JR, Muller CM, Rub U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;21:2042-2051.
9. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2008;64:485-491.
10. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2012;27:8-30.
11. Atkin G, Paulson H. Ubiquitin pathways in neurodegenerative disease. *Frontiers in molecular neuroscience* 2014;7:63.
12. Gerfen CR. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends in neurosciences* 2000;23:S64-70.
13. Pallone JA. Introduction to Parkinson's disease. *Disease-a-month : DM* 2007;53:195-199.
14. Sherer TB, Chowdhury S, Peabody K, Brooks DW. Overcoming obstacles in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2012;27:1606-1611.
15. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of neurology* 2012;72:893-901.
16. Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology* 2011;77:288-294.

17. Samii A, Etminan M, Wiens MO, Jafari S. NSAID use and the risk of Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drugs & aging* 2009;26:769-779.
18. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human molecular genetics* 2009;18:R48-59.
19. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology* 1999;56:33-39.
20. Scott RM, Brody JA, Schwab RS, Cooper IS. Progression of unilateral tremor and rigidity in Parkinson's disease. *Neurology* 1970;20:710-714.
21. Hunker CJ, Abbs JH. Uniform frequency of parkinsonian resting tremor in the lips, jaw, tongue, and index finger. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1990;5:71-77.
22. Louis ED, Levy G, Cote LJ, Mejia H, Fahn S, Marder K. Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. *Archives of neurology* 2001;58:1630-1634.
23. Louis ED, Klatka LA, Liu Y, Fahn S. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48:376-380.
24. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013;84:1258-1264.
25. Lim SY, Fox SH, Lang AE. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Archives of neurology* 2009;66:167-172.
26. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2009;24:1641-1649.
27. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2006;5:75-86.
28. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *Jama* 2014;311:1670-1683.
29. Massano J, Bhatia KP. Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a008870.
30. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2002;14:223-236; discussion 222.
31. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007;22:1689-1707; quiz 1837.
32. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000;69:308-312.

33. Nussbaum M, Treves TA, Inzelberg R, Rabey JM, Korczyn AD. Survival in Parkinson's disease: the effect of dementia. *Parkinsonism & related disorders* 1998;4:179-181.
34. Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *International journal of geriatric psychiatry* 1999;14:866-874.
35. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
36. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Annals of neurology* 2008;64 Suppl 2:S81-92.
37. Dubois B. Is PD-MCI a useful concept? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007;22:1215-1216.
38. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2004;19:1043-1049.
39. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56:730-736.
40. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2005;20:1255-1263.
41. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008;23:837-844.
42. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain : a journal of neurology* 2004;127:550-560.
43. Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1596-1602.
44. Weisskopf MG, Grodstein F, Ascherio A. Smoking and cognitive function in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007;22:660-665.
45. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;21:1123-1130.
46. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006;77:585-589.
47. Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2012;27:720-726.

48. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of neurology* 2003;60:387-392.
49. Kaul S, Elble RJ. Impaired pentagon drawing is an early predictor of cognitive decline in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:427-428.
50. Ravina B, Marek K, Eberly S, et al. Dopamine transporter imaging is associated with long-term outcomes in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2012;27:1392-1397.
51. Kandiah N, Zainal NH, Narasimhalu K, et al. Hippocampal volume and white matter disease in the prediction of dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2014;20:1203-1208.
52. Kurz MW, Larsen JP, Kvaloy JT, Aarsland D. Associations between family history of Parkinson's disease and dementia and risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, longitudinal study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;21:2170-2174.
53. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain : a journal of neurology* 2009;132:2958-2969.
54. Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, et al. Tau and alpha-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2007;62:145-153.
55. Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *The Lancet Neurology* 2012;11:986-998.
56. Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M, et al. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2009;256:493-498.
57. Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Predictors of dementia in Parkinson's disease; findings from a 5-year prospective study using the SCOPA-COG. *Parkinsonism & related disorders* 2014;20:980-985.
58. Moore SF, Barker RA. Predictors of Parkinson's disease dementia: towards targeted therapies for a heterogeneous disease. *Parkinsonism & related disorders* 2014;20 Suppl 1:S104-107.
59. Emre M, Ford PJ, Bilgic B, Uc EY. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: practical issues and management. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:663-672.
60. Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of alpha-synuclein, tau and amyloid-beta pathologies. *Nature reviews Neuroscience* 2013;14:626-636.
61. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009;72:1121-1126.

62. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1239-1245.
63. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, De Haan RJ, Schmand B. Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2009;15:426-437.
64. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007;68:812-819.
65. Galvin JE, Pollack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 2006;67:1605-1611.
66. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
67. Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2008;64 Suppl 2:S93-100.
68. Huber SJ, Shuttleworth EC, Christy JA, Chakeres DW, Curtin A, Paulson GW. Magnetic resonance imaging in dementia of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1989;52:1221-1227.
69. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology* 1996;46:678-681.
70. Weintraub D, Doshi J, Koka D, et al. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of neurology* 2011;68:1562-1568.
71. Bissessur S, Tissingh G, Wolters EC, Scheltens P. rCBF SPECT in Parkinson's disease patients with mental dysfunction. *Journal of neural transmission Supplementum* 1997;50:25-30.
72. Ekman U, Eriksson J, Forsgren L, Mo SJ, Riklund K, Nyberg L. Functional brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology* 2012;11:679-687.
73. Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Annals of neurology* 1996;40:399-410.
74. Shin J, Choi S, Lee JE, Lee HS, Sohn YH, Lee PH. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2012;83:315-321.
75. Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Archives of neurology* 2002;59:102-112.
76. Sabbagh MN, Adler CH, Lahti TJ, et al. Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer disease and associated disorders* 2009;23:295-297.

77. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Annals of neurology* 2012;72:587-598.
78. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:634-650.
79. Horvath J, Herrmann FR, Burkhard PR, Bouras C, Kovari E. Neuropathology of dementia in a large cohort of patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2013;19:864-868; discussion 864.
80. Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Dickson DW, Roytta M. Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta neuropathologica* 2000;100:285-290.
81. Harding AJ, Halliday GM. Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta neuropathologica* 2001;102:355-363.
82. Colosimo C, Hughes AJ, Kilford L, Lees AJ. Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2003;74:852-856.
83. Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain : a journal of neurology* 2011;134:1493-1505.
84. Hall H, Reyes S, Landeck N, et al. Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2014;137:2493-2508.
85. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta neuropathologica* 2008;115:409-415.
86. Halliday G. Clarifying the pathological progression of Parkinson's disease. *Acta neuropathologica* 2008;115:377-378.
87. Rinne JO, Rummukainen J, Paljarvi L, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Annals of neurology* 1989;26:47-50.
88. Tsuboi Y, Uchikado H, Dickson DW. Neuropathology of Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies with reference to striatal pathology. *Parkinsonism & related disorders* 2007;13 Suppl 3:S221-224.
89. Del Tredici K, Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013;84:774-783.
90. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-381.
91. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of neurology* 1993;50:873-880.

92. Goldman JG, Williams-Gray C, Barker RA, Duda JE, Galvin JE. The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:608-621.
93. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease* 2012;46:590-596.
94. Biundo R, Weis L, Facchini S, et al. Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism & related disorders* 2014;20:394-399.
95. Monchi O, Petrides M, Doyon J, Postuma RB, Worsley K, Dagher A. Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2004;24:702-710.
96. Monchi O, Petrides M, Mejia-Constain B, Strafella AP. Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain : a journal of neurology* 2007;130:233-244.
97. Au WL, Zhou J, Palmes P, Sitoh YY, Tan LC, Rajapakse JC. Levodopa and the feedback process on set-shifting in Parkinson's disease. *Human brain mapping* 2012;33:27-39.
98. Floresco SB, Magyar O. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;188:567-585.
99. Hodgson T, Chamberlain M, Parris B, et al. The role of the ventrolateral frontal cortex in inhibitory oculomotor control. *Brain : a journal of neurology* 2007;130:1525-1537.
100. Christopher L, Marras C, Duff-Canning S, et al. Combined insular and striatal dopamine dysfunction are associated with executive deficits in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Brain : a journal of neurology* 2014;137:565-575.
101. Kulisevsky J, Garcia-Sanchez C, Berthier ML, et al. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2000;15:613-626.
102. Kulisevsky J, Avila A, Barbanoj M, Antonijoan R, Berthier ML, Gironell A. Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain : a journal of neurology* 1996;119 (Pt 6):2121-2132.
103. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *The New England journal of medicine* 1988;318:876-880.
104. Vazey EM, Aston-Jones G. The emerging role of norepinephrine in cognitive dysfunctions of Parkinson's disease. *Front Behav Neurosci* 2012;6:48.
105. Bohnen NI, Albin RL. Cholinergic denervation occurs early in Parkinson disease. *Neurology* 2009;73:256-257.
106. Holdorff B. Fritz Heinrich Lewy (1885-1950). *Journal of neurology* 2006;253:677-678.

107. Candy JM, Perry RH, Perry EK, et al. Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of the neurological sciences* 1983;59:277-289.
108. Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL, 3rd, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Annals of neurology* 1983;13:243-248.
109. Dubois B, Pilon B, Lhermitte F, Agid Y. Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 1990;28:117-121.
110. Linzasoro G, Lasa A, Van Blercom N. Efficacy and safety of donepezil in the treatment of executive dysfunction in Parkinson disease: a pilot study. *Clinical neuropharmacology* 2005;28:176-178.
111. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of neurology* 2006;253:242-247.
112. Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behavioural brain research* 2011;221:564-573.
113. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 1983;106 (Pt 2):257-270.
114. Costa A, Monaco M, Zabberoni S, et al. Free and cued recall memory in Parkinson's disease associated with amnesic mild cognitive impairment. *PloS one* 2014;9:e86233.
115. Whittington CJ, Podd J, Kan MM. Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology* 2000;14:233-246.
116. Whittington CJ, Podd J, Stewart-Williams S. Memory deficits in Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2006;28:738-754.
117. Kilgard MP, Merzenich MM. Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science (New York, NY)* 1998;279:1714-1718.
118. McLin DE, 3rd, Miasnikov AA, Weinberger NM. The effects of electrical stimulation of the nucleus basalis on the electroencephalogram, heart rate, and respiration. *Behav Neurosci* 2002;116:795-806.
119. Montse A, Pere V, Carme J, Francesc V, Eduardo T. Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by judgment of line orientation test: error analyses and practice effects. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2001;23:592-598.
120. Laatu S, Revonsuo A, Pihko L, Portin R, Rinne JO. Visual object recognition deficits in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2004;10:227-233.
121. Kida Y, Tachibana H, Takeda M, Yoshikawa H, Okita T. Recognition memory for unfamiliar faces in Parkinson's disease: behavioral and electrophysiologic measures. *Parkinsonism & related disorders* 2007;13:157-164.
122. Levin BE, Llabre MM, Reisman S, et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1991;41:365-369.

123. Pereira JB, Junque C, Marti MJ, Ramirez-Ruiz B, Bargallo N, Tolosa E. Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2009;24:1193-1199.
124. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology* 2005;65:1716-1722.
125. Klein JC, Eggers C, Kalbe E, et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology* 2010;74:885-892.
126. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Niikawa H, Kubori T, Udaka F. Dementia in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging. *Acta neurologica Scandinavica* 2007;116:177-181.
127. Gratwicke J, Kahan J, Zrinzo L, et al. The nucleus basalis of Meynert: a new target for deep brain stimulation in dementia? *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2013;37:2676-2688.
128. Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2001;70:727-733.
129. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *The Lancet Neurology* 2005;4:605-610.
130. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain : a journal of neurology* 2000;123 (Pt 4):733-745.
131. Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Neuropsychological deficits in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;21:1483-1487.
132. Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, et al. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;21:462-466.
133. Kalaitzakis ME, Christian LM, Moran LB, Graeber MB, Pearce RK, Gentleman SM. Dementia and visual hallucinations associated with limbic pathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2009;15:196-204.
134. Gallagher DA, Parkkinen L, O'Sullivan SS, et al. Testing an aetiological model of visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2011;134:3299-3309.
135. Goldman JG, Stebbins GT, Dinh V, et al. Visuoperceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations. *Brain : a journal of neurology* 2014;137:849-859.
136. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain : a journal of neurology* 2015.
137. Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, Emelin AY. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neuroscience and behavioral physiology* 2008;38:937-945.

138. Paris AP, Saleta HG, de la Cruz Crespo Maraver M, et al. Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011;26:1251-1258.
139. Nombela C, Bustillo PJ, Castell PF, Sanchez L, Medina V, Herrero MT. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: evidence from neuroimaging. *Frontiers in neurology* 2011;2:82.
140. Cruise KE, Bucks RS, Loftus AM, Newton RU, Pegoraro R, Thomas MG. Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life. *Acta neurologica Scandinavica* 2011;123:13-19.
141. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006:Cd004747.
142. Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 2004;17:164-171.
143. Thomas AJ, Burn DJ, Rowan EN, et al. A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *International journal of geriatric psychiatry* 2005;20:938-944.
144. Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, Daniel E, Burns A. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2009;24:1217-1221.
145. Molloy SA, Rowan EN, O'Brien JT, McKeith IG, Wesnes K, Burn DJ. Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006;77:1323-1328.
146. Garcia BG, Wei Y, Moron JA, Lin RZ, Javitch JA, Galli A. Akt is essential for insulin modulation of amphetamine-induced human dopamine transporter cell-surface redistribution. *Mol Pharmacol* 2005;68:102-109.
147. Kaufman MJ, Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's-diseased striatum. *Synapse (New York, NY)* 1991;9:43-49.
148. Catafau AM, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian syndromes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2004;19:1175-1182.
149. Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013;84:1288-1295.
150. Bezard E, Dovero S, Prunier C, et al. Relationship between the appearance of symptoms and the level of nigrostriatal degeneration in a progressive 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2001;21:6853-6861.

151. Schwingenschuh P, Ruge D, Edwards MJ, et al. Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010;25:560-569.
152. Suwijn SR, van Boheemen CJ, de Haan RJ, Tissingh G, Booij J, de Bie RM. The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review. *EJNMMI Res* 2015;5:12.
153. Antonini A, Benti R, De Notaris R, et al. 123I-Ioflupane/SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2003;24:149-150.
154. Nocker M, Seppi K, Donnemiller E, et al. Progression of dopamine transporter decline in patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy: a voxel-based analysis of [123I]beta-CIT SPECT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2012;39:1012-1020.
155. Booth TC, Nathan M, Waldman AD, Quigley AM, Schapira AH, Buscombe J. The role of functional dopamine-transporter SPECT imaging in parkinsonian syndromes, part 1. *AJNR American journal of neuroradiology* 2015;36:229-235.
156. Wang L, Zhang Q, Li H, Zhang H. SPECT molecular imaging in Parkinson's disease. *Journal of biomedicine & biotechnology* 2012;2012:412486.
157. Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, et al. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Archives of neurology* 2000;57:470-475.
158. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences* 1990;13:266-271.
159. Duchesne N, Soucy JP, Masson H, Chouinard S, Bedard MA. Cognitive deficits and striatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study using 123iodine-beta-CIT in patients on and off levodopa. *Clinical neuropharmacology* 2002;25:216-224.
160. Muller U, Wachter T, Barthel H, Reuter M, von Cramon DY. Striatal [123I]beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* 2000;107:303-319.
161. Siepel FJ, Bronnick KS, Booij J, et al. Cognitive executive impairment and dopaminergic deficits in de novo Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:1802-1808.
162. Kiferle L, Ceravolo R, Giuntini M, et al. Caudate dopaminergic denervation and visual hallucinations: evidence from a (1)(2)(3)I-FP-CIT SPECT study. *Parkinsonism & related disorders* 2014;20:761-765.
163. Spiegel J, Hellwig D, Samnick S, et al. Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. *Journal*

of neural transmission 2007;114:331-335.

164. Rossi C, Frosini D, Volterrani D, et al. Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FP-CIT SPECT study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2010;17:626-630.

165. Harrington DL, Liu D, Smith MM, et al. Neuroanatomical correlates of cognitive functioning in prodromal Huntington disease. *Brain Behav* 2014;4:29-40.

166. Compta Y, Pereira JB, Rios J, et al. Combined dementia-risk biomarkers in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Parkinsonism & related disorders* 2013;19:717-724.

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare il Prof. U.Bonuccelli e il Dott. R.Ceravolo per avermi permesso di frequentare l'U.O di Neurologia e realizzare questo studio. Ringrazio in particolare la Dott.ssa Frosini Daniela per la sua infinita competenza, pazienza e disponibilità.

Un ringraziamento speciale va ai miei genitori, Rosa e Carmelo, per tutti i loro insegnamenti, per la loro fiducia incondizionata e per il loro continuo sostegno, e a mia sorella, Rossella, per avermi sempre fatto sentire a casa e per tutto l'affetto che ogni giorno continua a dimostrarmi.

Ringrazio i miei amici, per molto, ma soprattutto per la nostalgia che già provo scrivendo queste righe.

Ringrazio poi il resto della mia famiglia, di cui sono orgoglioso, e tutte le persone che in questi anni mi hanno lasciato qualcosa.

Ringrazio infine mia nonna Rosa, che spero sia felice come sono sicuro lo sarebbe stata in questo momento.