

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia



**“Correlati metabolici e dopaminergici della riserva
cognitiva in pazienti con malattia di Parkinson”**

RELATORE:

Chiar.ma Prof.ssa Silvia Daniela Morbelli

CANDIDATO

Francesco Biagini

Anno accademico 2019-2020

Indice

1. ABSTRACT	4
2. INTRODUZIONE	6
2.1. MORBO DI PARKINSON	6
2.1.1. EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	7
2.1.2. ANATOMIA PATOLOGICA E PATOGENESI	8
2.1.3. MANIFESTAZIONI CLINICHE	9
2.1.4. DIAGNOSI	11
2.1.5. DIAGNOSI DIFFERENZIALE E USO DELLE METODICHE DI IMAGING	12
2.1.6. TERAPIA	14
2.2. DEFICIT COGNITIVO LIEVE	15
2.2.1. DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA	15
2.2.2. DEFICIT COGNITIVO LIEVE NELLA MALATTIA DI PARKINSON	16
2.2.3. DEFINIZIONE DI MCI NELLA MALATTIA DI PARKINSON E INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO	17
2.2.4. DEFICIT COGNITIVO LIEVE NEI PRODROMI DELLA MALATTIA DI PARKINSON	18
2.3. LA RISERVA COGNITIVA	19
2.4. RUOLO DELLA PET NELLO STUDIO DELLA RISERVA COGNITIVA	21
2.5. LA RISERVA COGNITIVA NEL PAZIENTE CON MORBO DI PARKINSON	22
2.6. METODOLOGIE	22
2.6.1. FDG-PET	22
2.6.3. IMAGING DOPAMINERGICO	25
2.7. NEUROIMAGING DEL SISTEMA DOPAMINERGICO	29
3. SCOPO DELLO STUDIO	30
4. METODI	31
4.1. SOMMINISTRAZIONE DEL QUESTIONARIO SULLA RISERVA COGNITIVA	31
4.2. ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI IN <i>FDG-PET</i>	32
4.3. ACQUISIZIONE E PROCESSAZIONE DELLA ¹²³I-FP-CIT SPECT	33
4.3.1. LATERLITÀ D'IMMAGINE	34
4.4. ANALISI STATISTICA	34
5. RISULTATI	36
5.1. CARATTERISTICHE CLINICHE	36

5.2. FUNZIONI DOPAMINERGICHE ED ARRICCHIMENTO INTELLETTUALE NEI PAZIENTI CON PARKINSON DE NOVO	36
5.3. PD METABOLISMO CEREBELLARE E ARRICCHIMENTO INTELLETTUALE NEI PAZIENTI CON PARKINSON DE NOVO	36
5.4. ANALISI POST-HOC	36
7. CONCLUSIONE	44
8. ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI	45
9. FIGURE E TABELLE	46
9 BIBLIOGRAFIA	54

1. ABSTRACT

Introduzione e scopi

Lo studio mira ad identificare i correlati metabolici e dopaminergici della riserva cognitiva nei pazienti con morbo di Parkinson (PD).

Metodi

Sono stati reclutati 62 pazienti con PD de novo (maschi 36; età 70.1 ± 8.5 ; UPDRSIII 20 ± 9.9 , scolarità 12 ± 4.7 , MMSE 28 ± 1.9), sottoposti sia a 18-FDG-PET cerebrale sia a SPECT con DATscan. Ai pazienti è stato somministrato un questionario in grado di misurare l'indice della Riserva cognitiva (RC). Tramite il software "BasGan V2" è stato calcolato lo specific binding ratio del tracciante SPECT nei nuclei della base ed è stato calcolato lo Z-score rispetto ad un database di controlli. Tramite il Software SPM8 è stata valutata con modalità voxel-based la correlazione tra metabolismo cerebrale e score della RC. È stata inoltre effettuata una regressione lineare tra funzione dopaminergica (SBR z-score) e gli score della RC.

Risultati

L'MDS-UPDRS score non è risultato significativamente diverso nei pazienti con elevati o bassi valori di RC. Gli SBR sono risultati più elevati nei pazienti con alta RC nonostante esprimessero simili livelli di impedimento motorio. Si è riscontrata una correlazione diretta tra i valori di RC da una parte e degli SBR ($p < 0.03$) ed una correlazione inversa tra RC e metabolismo cerebrale in corrispondenza degli emisferi cerebellari ($p < 0.001$). Infine, i putamen sono risultati direttamente correlati con il metabolismo occipitale e parietale ed inversamente con il cervelletto.

Conclusioni

Il minor deficit dopaminergico nei pazienti con alta CR può riflettere il fatto che essi siano consci prima dei propri sintomi e si presentino in una fase di malattia più precoce. Questa differenza è messa in evidenza grazie alla sensibilità della DAT-SPECT (non

ancora dall'MDS-UPDRS). La correlazione inversa dei valori di RC e dell'SBR con il cervelletto supporta questa ipotesi. Il cervelletto è, infatti, atteso essere relativamente ipermetabolico nei pazienti PD.

2. INTRODUZIONE

2.1. MORBO DI PARKINSON

Il morbo di Parkinson è una patologia neurologica comune e complessa, le cui prime descrizioni risalgono già a due secoli fa.

È una patologia neurodegenerativa, caratterizzata, principalmente, dalla morte di neuroni dopaminergici all'interno della pars compacta della substantia nigra.

Tale degenerazione nell'ambito dei gangli della base comporta la comparsa di sintomi motori classici definiti come "parkinsoniani".

Inoltre, il morbo di Parkinson prevede lo sviluppo di sintomi cognitivi che possono precedere di anni il realizzarsi dei sintomi motori.

Pur, classicamente, trattata con farmaci che agiscono nel sistema dopaminergico, tale patologia prevede il coinvolgimento di altri neurotrasmettitori.

Inizialmente pensata come una malattia puramente ereditaria, essa comporta il susseguirsi di diversi fattori, anche ambientali, all'interno della sua complessa patogenesi ¹.

2.1.1. ANATOMIA DELLA SOSTANZA NERA E DELLE VIE DOPAMINERGICHE

La sostanza nera è una stazione nervosa all'interno del mesencefalo, che deve la propria pigmentazione al metabolismo della L-dopamina.

Può essere scomposta in due porzioni: una parte compatta, costituita da neuroni maggiormente addensati e condensati; sono neuroni dopaminergici A9, fondamentali nella costituzione di vie di connessione con lo striato, in particolare il *globus pallidus* esterno e al nucleo subtalamico (via nigrostriatale) ². Le due parti compatte sono collegate vicendevolmente grazie all'esistenza del nucleo paranigrale. Date le differenti singole connessioni che ogni porzione della *pars compacta* intrattiene, possiamo suddividere la stessa in una porzione anteriore, centrale o mediana e posteriore, considerando anche una differenza per quello che riguarda la citologia nelle porzioni stesse.

La *pars reticulata* è la parte più voluminosa della sostanza nera ed, formata da neuroni GABAergici, le cui efferenze terminano nel talamo, nella formazione reticolare e nel

collicolo superiore. Le afferenze a questa porzione anatomica derivano dal *globus pallidus* esterno ed interno, dal nucleo subtalamico e dal cervelletto².

2.1.1. EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Il morbo di Parkinson insorge in tutti i gruppi etnici, ad ogni latitudine del mondo e colpisce entrambi i sessi in maniera uguale, nonostante si segnali una lieve prevalenza nel sesso maschile³.

Tra i 65 e i 90 anni, la prevalenza della malattia cresce esponenzialmente, avendo in questa popolazione una percentuale del 3% affetti⁴. È infrequente prima dei 30 anni.

La diversa incidenza fra le varie etnie suggerisce l'incidenza di fattori ambientali nel determinare l'insorgenza del morbo di Parkinson.

Le aree rurali sembrerebbero manifestare un'incidenza maggiore.

Nonostante la malattia, come precedentemente detto, si manifesti in ogni etnia, la popolazione asiatica presenta un'incidenza pari a un terzo rispetto a soggetti caucasici, avendo America del Nord e Europa statistiche pressoché sovrapponibili⁵.

Fattori predisponenti come i traumi cerebrali ripetuti sono spesso stati citati, soprattutto nell'ambito della cosiddetta "dementia pugilistica" che condividerebbe aspetti clinici col morbo di Parkinson.

L'effetto protettivo di fumo di sigaretta e consumo di caffeina è emerso in alcuni studi epidemiologici, ma in maniera marginale⁶.

Più nello specifico, il consumo di tabacco, secondo un recente studio case-control, la relazione negativa tra fumo di sigaretta e morbo di Parkinson risulterebbe da una diminuita sensibilità alla nicotina dei pazienti nella fase prodromiche di malattia, essendo questi pazienti in grado di smettere di fumare con maggior facilità rispetto ai controlli⁷.

Una recente meta-analisi ha inoltre evidenziato, soprattutto per il sesso maschile, un rapporto inverso tra livelli di urato nel siero e l'incidenza di morbo di Parkinson⁸.

Come precedentemente detto, il morbo di Parkinson possiede una sua peculiare incidenza all'interno di aree rurali in ogni latitudine globale: la ragione dietro a questo fatto risiederebbe nell'uso di pesticidi ed erbicidi. Nel 1983, infatti, fu identificata una molecola, la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropirina (MPTP), come causa della genesi di malattia di Parkinson in soggetti che avevano fatto uso di droga per via parenterale

contenente tale sostanza⁹: metabolizzata in MPP+, è in grado di danneggiare selettivamente i neuroni dopaminergici della sostanza nera.

In tempi più recenti, la genetica del morbo di Parkinson è stata studiata più approfonditamente, prendendo spunto da alcuni rari parkinsonismi ereditari.

Già più di venti anni fa, SNCA aprì la pista in questo ambito, essendo una sua mutazione alla base del malfunzionamento dell'alfa-sinucleina in un parkinsonismo a trasmissione autosomica dominante¹⁰. Ancora più importante fu il riconoscimento di questo gene nel comprendere con maggior chiarezza la patogenesi della malattia a corpi di Lewy.

Da quel momento in avanti si sono aggiunti altri geni che spiegherebbero la patogenesi di altri tipi di Parkinson ad insorgenza familiare, che, ad ogni modo, hanno aiutato a comprendere meglio alcuni meccanismi che favoriscono la genesi del morbo di Parkinson idiopatico.

Come in altre patologie, esistono delle varianti del complesso maggiore di istocompatibilità HLA di classe II (HLA-DQB1 nella fattispecie) che predispongano allo sviluppo del Parkinson¹¹.

2.1.2. ANATOMIA PATOLOGICA E PATOGENESI

L'evento che costantemente caratterizza il morbo di Parkinson idiopatico, così come le analoghe patologie a trasmissione ereditaria, è la perdita di pigmentazione nella pars compacta della sostanza nera, che apparirà pallida già a osservazione macroscopica.

Oltre alla sostituzione delle normali cellule dopaminergiche con cellule della glia, i neuroni rimanenti evidenzieranno un contenuto ridotto di melanina e la presenza a livello di inclusi eosinofili contornati da una specie di aura, definiti "corpi di Lewy"⁶.

La regione più spesso colpita, all'interno della substantia nigra, è la ventro-laterale: al suo interno esistono neuroni che si collegano al putamen dorsale. Proprio questi neuroni sembrerebbero alla base, in special modo nelle fasi avanzate di malattia, del manifestarsi di sintomi come la bradicinesia e della rigidità¹².

Inoltre, una perdita modesta di pigmentazione e neuroni sempre all'interno della sostanza nera sarebbe già presente nelle fasi più incipienti di malattia¹³.

Braak et al., nel 2003, redassero una classificazione anatomico-patologica post-mortem della malattia di Parkinson, dopo aver scoperto che, in maniera piuttosto stereotipata e costante nel tempo, suddetta degenerazione avviene in senso rostro-caudale¹⁴.

Nell'ambito della patogenesi, benché siano stati descritti numerosi meccanismi patogenetici, resta centrale il ruolo dell'alfa-sinucleina.

Un primo fattore chiave risiede nel misfolding, ovvero nell'errato ripiegamento, dell'alfa-sinucleina in una struttura beta-foglietto simile all'amiloide¹⁵, che permetterebbe un'interazione dannosa con la membrana dei neuroni dopaminergici nella sostanza nera. La disfunzione mitocondriale rappresenta un fattore cruciale nella patogenesi non solo del Parkinson idiopatico, ma anche di quello familiare: a riprova di ciò, alcuni geni come PINK1, decisivi nello sviluppo di questa malattia a trasmissione ereditaria, rivestono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi mitocondriale. È noto, inoltre, come l'alfa-sinucleina sia in grado di interagire con la membrana di questo organello citoplasmatico, sfociando nello stress ossidativo di questo e nella sua disfunzione¹⁶.

Un altro aspetto che interviene nella patogenesi della malattia di Parkinson riguarda la disfunzione proteosomale, un evento comune a molte patologie neurodegenerative. Evidenze di tale malfunzionamento sono state riconosciute sia in rilievi autoptici¹⁷, sia nel sangue periferico dei pazienti affetti da Parkinson, all'interno delle cellule mononucleate, senza riscontro parallelo in soggetti sani¹⁸.

Infine, l'attenzione va posta sulla neuroinfiammazione, che si identifica con l'accumulo di cellule della glia, fattori del complemento, linfociti T e concentrate quantità di citochine pro-infiammatorie all'interno della sostanza nera e dello striato in rilievi post-mortem di soggetti affetti da malattia di Parkinson¹⁹. Sebbene, in principio, tale evento sia stato attribuito come secondario, nuovi studi indicano il contrario: in roditori con malattia di Parkinson indotta, si è aggiunto un trattamento con minociclina, un immunosoppressore della microglia, prima e dopo il danno neurotossico; è stato dimostrato che tale trattamento abbia rallentato in maniera sensibile la degenerazione dei neuroni dopaminergici, suggerendo un ruolo primario della microglia nella patogenesi infiammatoria del Parkinson²⁰.

Si deduce, in conclusione, come la malattia di Parkinson sia una patologia complessa e i cui aspetti neuropatogenetici siano ancora pienamente da comprendere. Indubbiamente, fattori genetici e ambientali si concatenano fra di loro in modo da creare un evento a cascata di danno, che vede, in maniera piuttosto chiara, come protagonista il misfolding dell'alfa-sinucleina.

2.1.3. MANIFESTAZIONI CLINICHE

La malattia di Parkinson, inizialmente, appare essere poco evidente o comunque non pienamente manifesta.

La sintomatologia può essere caratterizzata dalla seguente tetrad: ipo- e bradicinesia, tremore a riposo, rigidità e instabilità. Data l'insorgenza in età avanzata, spesso i familiari sottovalutano la condizione del paziente e attribuiscono i problemi al progredire della vecchiaia. Spesso, in aggiunta, nemmeno il paziente, inizialmente, si accorgerà della malattia, denunciando solamente una vaga astenia e un senso di rigidità generico.

I sintomi precedentemente citati elicitano la propria azione non solo a livello assiale, ma anche facciale: il tono di voce appare inflessibile e tremulo, il battito delle palpebre è rallentato e la mimica è povera (ipomimia o amimia). Questi aspetti, spesso, non appaiono assieme o in blocco, ma tendono ad apparire progressivamente e, soprattutto all'inizio, in maniera incompleta.

Nell'immaginario comune, il tremore a riposo è visto come il segno tipico della malattia di Parkinson. Tuttavia, questo sintomo appare essere come il primo solo nella metà dei casi⁶.

Il tremore ha la sua manifestazione a riposo, con scosse a frequenza bassa (4-6 Hz), e scompare, almeno nelle forme incipienti, con l'esecuzione di movimenti. Esistono alcune condizioni ed eventi che sono in grado di peggiorare il tremore, come lo stress emotivo e la fatica fisica, o di migliorarlo fino a scomparire, come il sonno²¹. Generalmente viene descritto come l'atto di "contare monete" se presente agli arti superiori; inoltre, inizialmente ha una manifestazione asimmetrica.

La rigidità è un sintomo estremamente importante, come evidenziato nel prossimo capitolo, per diagnosticare la malattia di Parkinson. Il paziente può denunciare l'irrigidimento come una sorta di contrattura muscolare, mentre l'esaminatore potrà notare facilmente un certo grado di resistenza dell'arto valutato alla mobilitazione passiva: la semeiotica classica descrive questo rilievo come rigidità "a tubo di piombo". Questo sintomo colpisce inizialmente la muscolatura assiale e prossimale degli arti, per poi coinvolgere anche le porzioni più distali. Un altro elemento semeiotico neurologico caratteristico della rigidità si apprezza alla mobilitazione articolare passiva: si manifestano, a questo livello, piccoli e ritmici cedimenti muscolari che forniscono il cosiddetto quadro della "troclea" o "ruota dentata"²¹.

Come il tremore, anche la rigidità è modulata nella sua gravità da alcuni fattori esterni e interni al paziente.

L'acinesia si riferisce, invece, a una riduzione in toto dei movimenti del paziente, mentre la bradicinesia è da attribuire, per lo più, alla lentezza della motilità dello stesso; questi due aspetti colpiscono non solo la motilità volontaria, ma anche quella spontanea del soggetto affetto.

Un aspetto colpito in maniera primaria è la deambulazione del paziente, proprio a causa dei due aspetti sopra descritti: in semeiotica neurologica, la marcia del paziente con morbo di Parkinson viene definita "festinante", la quale, tuttavia, si può notare in fasi avanzate di malattia. Essa consiste in una spontanea flessione in avanti del tronco del paziente che favorisce uno sbilanciamento del proprio peso in avanti e che, dopo un primo momento di tentennamento, può tramutarsi in una marcia caratterizzata dalla progressiva accelerazione²¹. Nonostante quello che si è detto in precedenza, anche le fasi incipienti di malattia possono essere caratterizzate da un impaccio nella marcia, che apparirà lenta e a piccoli passi. La mimica facciale ridotta, segno tutt'altro che tardivo, è specchio sempre dell'acinesia del soggetto: essa sarà caratterizzata da tratti del volto immobili, conferendo al paziente un aspetto di impassibilità. Il linguaggio stesso sarà in linea con questa monotonia generalizzata del soggetto; curiosamente, come per la festinazione della marcia, anche il linguaggio potrà iniziare con difficoltà, per poi procedere in maniera più celere. Un'altra sfera che può essere fortemente coinvolta dall'acinesia, ma in larga parte anche dal tremore del soggetto, riguarda la scrittura: i caratteri risultano irregolari, disomogenei e di piccolo calibro (parleremo di micrografia), sino a divenire inintelligibile.

Infine, la malattia di Parkinson può essere caratterizzata dalla presenza di alterazioni posturali, in relazione all'ipertonia e alla rigidità che caratterizza i pazienti già in fasi iniziali di malattia. In genere, venendo per primi colpiti i muscoli assiali, si possono evidenziare patologie condizioni come la cifo-scoliosi; col progredire della patologia emergono inoltre deformazioni posturali alle estremità, fino alla compromissione di meccanismi riflessi come alzarsi da una sedia.

2.1.4. DIAGNOSI

La diagnosi della malattia di Parkinson è prettamente clinica, nonostante le metodiche di imaging nucleare possono aiutare nell'ottenere un quadro diagnostico più chiaro, specialmente nelle fasi incipienti della patologia.

Le linee guida di riferimento sono le NICE UK, aggiornate al 2017²², a loro volta afferenti ai criteri diagnostici della *UK Parkinson's disease Society Brain Bank*²³.

È importante sottolineare come, a differenza del pensiero comune, il sintomo cardine per iniziare a sospettare la malattia di Parkinson riguarda la bradicinesia, in tutte le precedenti manifestazioni prima descritte; sarà, infatti, necessario per comporre una diagnosi la sua presenza assieme ad almeno un altro di seguenti sintomi: rigidità a riposo, tremore a riposo (4-6 Hz) e instabilità posturale in assenza di eventuali altre patologie a livello visivo, cerebellare o vestibolare²⁴.

Tuttavia, esistono alcuni sintomi che possono far vacillare la diagnosi come storia in anamnesi di ictus, uso di farmaci anti-dopaminergici e traumi cerebrali ripetuti.

Infine, la tabella riporta una serie di segni e sintomi che possono invece supportare la diagnosi, permettendone la formulazione qualora se ne presentino almeno tre; tra questi elenchiamo: insorgenza monolaterale dei sintomi, ottima risposta alla Levodopa, presenza di tremore a riposo, sintomi progressivi, corea severa indotta dalla Levodopa et cetera.

2.1.5. DIAGNOSI DIFFERENZIALE E USO DELLE METODICHE DI IMAGING

Per quanto la diagnosi, in larga parte, risulti essere clinica, vi sono delle situazioni in cui il quadro di presentazione sintomatologico del paziente sia eterogeneo e poco chiaro.

Benché non esistano delle indicazioni specifiche, l'uso delle tecniche di imaging, soprattutto di medicina nucleare, risulta adiuvante nella diagnosi e spesso decisivo.

Nonostante esistano delle sfumature cliniche fra queste patologie, la diagnosi differenziale del Parkinson riguarda alcuni parkinsonismi quali l'atrofia multisistemica (MSA), la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) o malattia di Steele-Richardson-Olszewski e il tremore essenziale²⁵.

La risonanza magnetica (RMN) può essere considerata come una possibile risorsa nel dirimere i dubbi in quest'ottica, ricordando il suo possibile utilizzo sia per ottenere informazioni funzionali che strutturali.

In relazione alle precedenti patologie a cui si è fatto riferimento per la diagnosi differenziale, le sequenze pesate in T2 hanno la capacità di riconoscere lesioni ipointense nel putamen; questo riscontro è attribuibile alla MSA più che alla malattia di Parkinson²⁶.

La risonanza magnetica risulta essere efficace anche nell'evidenziare un quadro radiologico tipico della PSP, ovvero l'atrofia dei peduncoli cerebellari superiori e della corteccia frontale²⁷.

Altre tecniche avanzate di risonanza magnetica come la diffusione weighted-imaging (DWI), spettroscopia e arterial-spin labelling (ASL) stanno mostrando risultati promettenti nel fornire ulteriori dati di differenziazione tra il morbo di Parkinson e altri Parkinsonismi²⁸.

Sempre più spesso utilizzate sono le tecniche di medicina nucleare come la PET-FDG e la SPECT, avendo la capacità di riconoscere il metabolismo in vivo delle componenti anatomiche coinvolte nel morbo di Parkinson e di altre patologie.

In questo ambito, le due tecniche, nello studio dei sistemi dopaminergici, sono in grado di evidenziare una ridotta produzione del trasportatore vescicolare di monoamine di tipo 2 (VMAT2), trasportatori DAT dopaminergici e di L-AAAD (decarbossilasi dei L-aminoacidi aromatici)²⁹.

Questi reperti si possono ascrivere al putamen posteriore, spesso in maniera asimmetrica. Nello specifico, la metodica DAT-SCAN (I¹²³-iofluopano-SPECT) ha dimostrato elevata specificità e sensibilità nel distinguere parkinsonismi non degenerativi, come quelli indotti da farmaci o patologie vascolari, dal morbo di Parkinson³⁰. Tuttavia, i reperti sopra descritti sono spesso visibili anche nell'ambito della paralisi sopranucleare progressiva e della MSA²⁵.

A questo proposito, l'uso della PET con marcatori dopaminergici post-sinaptici risulterebbe dirimente in tal senso.

Per quanto riguarda, invece, la FDG-PET, essa è in grado di evidenziare un pattern di aumentata attività metabolica a livello dei gangli della base, del cervelletto e del ponte e concomitante riduzione nelle aree pre-motorie e corticali posteriori; nella MSA tale riduzione è manifesta nel putamene e nel cervelletto, mentre nella PSP il deficit risulta a carico di strutture come il tronco encefalico e la corteccia medio-frontale³¹. Le suddette alterazioni risultano estremamente utili proprio nel porre diagnosi differenziale tra il morbo di Parkinson, paralisi sopranucleare progressiva e atrofia multisistemica.

Le linee guida NICE UK²² raccomandano, tuttavia, l'utilizzo della metodica SPECT per chiarire la diagnosi in pazienti con tremore essenziale e che clinicamente non rispondono ad altri parkinsonismi.

Al contrario, le stesse linee guida rimandano l'uso di PET-FDG e risonanza magnetica funzionale solo in pazienti studiati in appositi trials clinici.

2.1.6. TERAPIA

Ancora una volta il riferimento per il trattamento del morbo di Parkinson sono le linee guida *NICE UK*²².

La terapia si articola in maniera differente a seconda degli obiettivi da raggiungere e dello stadio della malattia; a disposizione, esistono presidi farmacologici, neurochirurgici e fisioterapeutici.

Come si vedrà più avanti, nessuna di queste soluzioni è in grado di arrestare definitivamente la progressione della malattia e, specie per i farmaci solitamente utilizzati, l'azione benefica iniziale tende a scemare con gli anni.

Dato, comunque, l'accrescimento dell'arsenale farmacologico e non a disposizione, le linee guida tengono a precisare l'importanza di scegliere con cura la corretta soluzione terapeutica, badando con attenzione agli effetti indesiderati a cui si potrebbe esporre il paziente.

Nel trattamento di prima linea, la levodopa (o L-Dopa) rimane il farmaco elettivo per iniziare a trattare con sensibile efficacia i sintomi motori del morbo di Parkinson. Comunemente a molti farmaci, la levodopa è caratterizzata da un effetto avverso tipico, ovvero sia la perdita del controllo degli impulsi (gioco d'azzardo, ipersessualità et cetera): in tal caso, le linee guida raccomandano, in primis, di informare preventivamente il paziente e i caregivers dello stesso circa tale dannoso effetto; secondariamente, qualora il paziente sviluppi l'ICD (disturbo del controllo degli impulsi) si deve considerare una diminuzione di dose dei farmaci dopaminergici e una terapia cognitivo-comportamentale. Si accompagnano a questo altri effetti indesiderati quali allucinazioni, delirio, aumento della sonnolenza²²²⁴.

La raccomandazione è di iniziare l'uso della levodopa nei pazienti con sintomi motori che influenzino negativamente la vita quotidiana, oppure di agonisti dopaminergici o monoamino-ossidasi B (MAO-B) in soggetti giovani con sintomi ancora sufficientemente lievi da permettere di condurre normalmente le proprie attività giornaliere.

Sebbene la levodopa rimanga negli anni il trattamento di prima scelta, bisogna sottolineare come spesso il suo effetto, benefico sin da subito nei pazienti in cui è utilizzato, tende a fluttuare o diminuire tra i tre e gli otto anni di uso; tale fenomeno, in inglese denominato "wearing-off", si accompagna alla comparsa di discinesie, che possono comparire a picco di dose o a fine dose³². L'associazione della levodopa con

agonisti dopaminergici è in grado di attenuare questi effetti avversi, sebbene in maniera parziale. In alternativa, può essere utile la combinazione sempre della levodopa con gli inibitori della COMT (catecol-O-metil-transferasi), MAO-B o amantadina, considerato come farmaco di terza e ultima linea²²³².

Per contrastare i problemi di equilibrio del paziente, si raccomanda, seppure con grado di evidenza moderato-basso, una fisioterapia specifica; in caso di sintomi che coinvolgono il linguaggio del paziente, può essere altresì raccomandato l'uso di terapie logopediche²². Nelle fasi avanzate della malattia di Parkinson, come precedentemente accennato, la terapia farmacologica sortirà un effetto sempre minore e sempre più gravata da effetti indesiderati.

Per ottenere, quindi, un controllo maggiore, si può optare per terapie più invasive, quali la stimolazione cerebrale profonda bilaterale del nucleo subtalamico o del globo pallido, l'uso di apomorfina sottocutanea, sino all'infusione duodenale continua di gel intestinale a base levodopa-carbidopa. Quest'ultima, in realtà, non è raccomandata dalle linee guida NICE UK in quanto scarsamente costo-effettiva²².

2.2. DEFICIT COGNITIVO LIEVE

2.2.1. DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Il concetto di deficit cognitivo lieve, o *Mild Cognitive Impairment* in inglese (MCI), nasce negli anni '80, per descrivere una condizione, appunto, di deterioramento iniziale in alcuni pazienti, che comunque non rispondessero appieno ai criteri di una precisa demenza.

L'MCI è stato a lungo e unicamente associato come evento prodromico della malattia di Alzheimer³³.

Tuttavia, nel recente periodo si è vieppiù dato risalto al deficit cognitivo lieve anche nel morbo di Parkinson, non solo in fasi inoltrate di patologia, ma anche, e soprattutto, nel suo incipit.

Si definisce deficit cognitivo lieve come il deterioramento delle capacità mentali di un individuo non attribuibile all'avanzamento dell'età, ma tali da non deteriorare grandemente le attività giornaliere del soggetto³⁴.

Risulta quindi essere un'entità a parte rispetto al concetto di demenza, che prevede una preclusione della normale attività diurna del paziente.

L'MCI, non come definizione, ma come concetto, è noto sin dal diciannovesimo secolo, nonostante si desse grande risalto all'impatto dell'avanzare della patologia. Solo negli anni ottanta, con l'avvento di scale di valutazione soggettiva e oggettiva, come la Clinical Dementia Rating³⁵, si è cominciato a comprendere meglio che demenza, MCI e invecchiamento non per forza corressero su binari paralleli. Sempre nello stesso periodo, si è arrivati a definire il deficit cognitivo lieve e alla sua separazione dalla demenza, in seguito a una conferenza di esperti che, in tempi più recenti, ha apportato modifiche³⁶. Nella popolazione anziana l'MCI ha una prevalenza del 3-19%³⁷, e un rapporto di conversione a demenza vera del 11-33%³⁸. Per quanto il deficit cognitivo lieve spesso sottenda una patologia neurodegenerativa, curiosamente uno studio evidenzia come, entro un anno, fino al 44% dei pazienti ritorna a una condizione di normalità³⁷. Per spiegare questa reversibilità, bisogna ricordare che non tutte le demenze, e di conseguenza anche eventuali riduzioni cognitive, sono irreversibili: è il caso, per esempio, di alcune demenze indotte da deficit di vitamina B12 o da ipotiroidismo o ancora da eventi psichiatrici come la depressione dell'anziano.

Eventualmente, un MCI che colpisca principalmente la memoria del soggetto ha una maggior possibilità, in un secondo momento, di convertirsi a demenza specifica, principalmente a morbo di Alzheimer³⁹: tale evenienza è ancora più marcata se si considerassero metodiche di imaging molecolare come la PET, che mostrano, già in questa fase, una ridotta captazione di di FDG nel lobo temporale mesiale, rispetto ai pazienti normali della stessa età⁴⁰.

2.2.2. DEFICIT COGNITIVO LIEVE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Lo studio neuropsicologico nei pazienti con malattia di Parkinson è una branca relativamente recente, ma in espansione, della neurologia.

Il suo impatto sulla prognosi dello stesso morbo non è ancora chiaro⁴¹.

Gli studi evidenziano come l'MCI presenti una prevalenza del 25-50% dei pazienti con malattia di Parkinson⁴² e dal 20% al 42% all'inizio della stessa⁴³.

Generalmente, sebbene a 10 anni della diagnosi la prevalenza del deficit cognitivo lieve influenzi il 50% dei pazienti, la sua gravità varia in maniera considerevole.

A differenza della malattia di Alzheimer, dove la memoria del paziente è colpita ab initio più frequentemente, nel Parkinson la situazione è più eterogenea⁴¹.

Generalmente, se è colpito un solo dominio, questo non riguarderà la memoria: infatti, maggiormente interessati sono i sottotipi dell'attenzione, delle funzioni esecutive, della velocità psicomotoria e delle abilità visuospaziali, spesso anche contemporaneamente⁴⁴. Resta da comprendere come esistano dei fattori predisponenti nello sviluppo di MCI-PD e fra questi si possono annoverare l'età avanzata del paziente alla diagnosi, fenotipo acinetico-rigido⁴⁵ e una performance scarsa ai test sulla fluenza verbale⁴⁶. Altri marker di rischio si possono riconoscere nelle fasi prodromiche di malattie, attraverso un ridotto metabolismo cerebrale visibile in FDG-PET, soprattutto nelle regioni posteriori⁴⁷.

2.2.3. DEFINIZIONE DI MCI NELLA MALATTIA DI PARKINSON E INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

La definizione e le linee guida per diagnosi di MCI nel morbo di Parkinson sono state riviste da una task force di esperti (Movement Disorder Society Task Force)⁴⁸.

Il Mild Cognitive Impairment nel morbo di Parkinson (abbreviato PD-MCI) è una sindrome definita da manifestazioni cliniche, cognitive e funzionali.

Questi criteri sono stati studiati per avere un'elevata sensibilità in popolazioni di pazienti che differiscano per età, scolarizzazione ed etnia. Sono, inoltre, stati costituiti due livelli di categorie diagnostiche (I e II).

Il PD-MCI, ovviamente, richiede prima la diagnosi della malattia di base, ovvero sia il morbo di Parkinson; dopodiché sarà possibile valutare il deficit cognitivo lieve.

Viene definito PD-MCI una condizione con declino cognitivo progressivo e subdolo causata dalla patologia neurodegenerativa sottostante.

Il declino cognitivo può essere riconosciuto o dal caregiver o dallo stesso paziente e deve manifestarsi nell'ambito dei diversi test neuropsicologici eseguibili; per definizione, il deterioramento cognitivo deve essere tale da essere percepibile ma non da intrudere le attività giornaliere del paziente.

Sono criteri di esclusione di diagnosi di PD-MCI la presenza di parkinsonismi diversi dal morbo di Parkinson idiopatico, altre cause evidenti di deterioramento cognitivo come ictus, delirium et cetera, altre cause di deterioramento cognitivo in presenza di morbo di Parkinson come ansia o depressione.

Precedentemente è stato spiegato come esistano due livelli o categorie di diagnosi: va da sé che il livello I garantisce un'accuratezza diagnostica inferiore al livello II.

Una diagnosi di livello I si ottiene con un deficit cognitivo evidenziato tramite una serie di test tra cui MoCA⁴⁹ e PD-CRS, oppure nei test neuropsicologici limitati a una singola area cognitiva, ove va fatta maggiore attenzione per domini come la memoria lavorativa ed esecutiva, l'attenzione e le funzioni visuospatiali.

È importante eseguire almeno due test neuropsicologici per ottenere una diagnosi di primo livello di PD-MCI, qualora tali test facciano parte di una batteria limitata.

Ad ogni modo, la presenza dei criteri di diagnosi del livello I non danno diritto a etichettare subito il paziente come possedente un deficit cognitivo lieve associato a Parkinson.

Perché ciò possa essere possibile, devono essere soddisfatti i criteri di livello II. Tale diagnosi si basa sui criteri offerti dalla suddetta task force⁴⁸, ovvero sia sulla presenza di deficit cognitivo in almeno due test per ognuno dei cinque domini principali cognitivi; di seguito si riportano due esempi per ognuno dei cinque domini precedentemente citati: WAIS-IV e Trail Making Test, per l'attenzione e la memoria di lavoro; Wisconsin Card Sorting Test e CANTAB test per le funzioni esecutive; WAIS-IV e Boston Naming Test per il linguaggio; California Verbal Learning Test e Wechsler Memory Scale per la memoria; Benton's Judgement of Line Orientation e Hooper Visual Orientation Test per le funzioni visuospatiali.

Il paziente deve totalizzare un punteggio almeno sotto una o due DS (deviazioni standard) rispetto alla popolazione generale, il tutto ponderato per età, sesso e livello di educazione. La diagnosi di livello II è importante anche per comprendere il sottotipo di MCI-PD del paziente: infatti, non esiste un'omogenea presentazione del deficit cognitivo lieve, potendo questo colpire domini differenti.

2.2.4. DEFICIT COGNITIVO LIEVE NEI PRODROMI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Secondo recenti scoperte, già nel morbo di Parkinson prodromico esistono dei deficit di alcuni domini cognitivi, soprattutto per ciò che riguarda la fluenza della parola, che possono anche precedere l'onset motorio⁵⁰.

A tal proposito, uno studio significativo, che recentemente ha cercato di spiegare la correlazione temporale tra morbo di Parkinson e deficit cognitivo lieve è stato il *Rotterdam Study* del 2017⁵¹.

In questo studio ci si domanda se l'MCI e i deficit dei domini cognitivi sopra descritti possano essere associati a un aumentato rischio di sviluppare il morbo di Parkinson e parkinsonismi differenti.

Questo studio si è protratto per circa 8 anni e ha incluso ben 7386 partecipanti: da questa coorte è emerso come effettivamente una funzione cognitiva scarsa fosse associabile a un maggior rischio di incorrere nelle suddette patologie.

Come detto in precedenza, tutti i domini cognitivi possono risultare impoveriti nell'ambito del PD-MCI, ma è anche vero che, sempre secondo lo studio, alcuni di questi, tra cui fluenza verbale e l'attenzione, sarebbero colpiti in maniera più consistente e precoce.

Lo studio conclude come il deficit cognitivo lieve sia lo specchio del deterioramento neurologico, spesso in fase prodromica, di pazienti che svilupperanno, in tempistiche differenti, morbo di Parkinson o differenti Parkinsonismi.

Forse, però, la considerazione più rilevante di questo studio riguarda il fatto che l'MCI sia spesso precedente alla diagnosi delle due condizioni sopra citate, che raggiunge anche la metà dei pazienti lungo il follow-up di otto anni dello studio⁵¹.

2.3. LA RISERVA COGNITIVA

La riserva cognitiva si riferisce all'ipotizzata capacità di sopperire ai danni neurologici da parte del cervello adulto per minimizzarne la sintomatologia clinica di eventuali demenze.

Si definisce come una sorta di adattabilità del processo cognitivo, utile a spiegare la diversa suscettibilità interpersonale al deterioramento delle capacità intellettive del soggetto⁵²⁵³.

Va sottolineato come le differenze, che sono state sopra riportate, risulterebbero come una sommatoria non solo di fattori acquisiti, ma anche congeniti, come si può evidenziare all'interno delle abilità cognitive innate mostrate nei primi anni di vita, la scolarità, il lavoro, attività di svago e fisica.

La scolarità del paziente è connessa alla capacità dello stesso di rispondere ad alto livello nei test neuropsicologici, che rientrano nella flowchart diagnostica della maggior parte delle demenze⁵⁴.

È stato, perciò, ipotizzato che l'educazione scolastica di un soggetto, possa modificare sensibilmente l'associazione tra una sottostante neuropatologia e la funzione cognitiva dello stesso⁵³.

Nel tempo, come fattore da considerare portante della riserva cognitiva, è stata introdotta anche l'importanza dell'alfabetizzazione, scavalcando, anzi, il concetto di scolarità per importanza: infatti, dato che a contare non è solo la quantità di anni di apprendimento, ma, soprattutto, la qualità,

l'alfabetizzazione appare come un fattore più incisivo nel determinare la riserva cognitiva nelle persone⁵⁴.

Inoltre, la plasticità neuronale e lo sviluppo mentale non si esauriscono nelle sole fasi di apprendimento infantili e adolescenziali, bensì trovano una loro massima esplicazione in attività occupazionali che, per tempo ed energia, si consumano principalmente in età adulta.

È comunque da notare come non siano solo le attività cognitive a costruire la riserva cognitiva del paziente: secondo alcuni studi, l'attività fisica (non per forza praticata a ritmi intensi) provvede a proteggere il soggetto dal declino cognitivo oltre che dal rischio di demenza⁵⁵⁵⁶.

Infine, anche la genetica può determinare un'impronta considerevole nella determinazione della riserva cognitiva. A prescindere dai vari loci genetici che sono stati chiamati in causa per descrivere diversi fenotipi cognitivi, due sono le peculiarità che si mettono in evidenza: la prima sottolinea come, da diversi test genetici, demenze e riserva cognitiva condividano basi geniche simili^{57 58}; in secundis, alcune di queste varianti genetiche sembrerebbero estrinsecare la propria funzione non solo nei primissimi anni di vita, ma già in utero⁵⁹.

La riserva cognitiva risulta, dunque, un processo tutt'altro che immutabile e fisso.

Inoltre, la riserva cognitiva stessa si propone come modello attivo di riserva: ciò significa che i processi dinamici cognitivi a essa sottostanti siano in grado di minimizzare i cambiamenti e i danni neurologici secondari a diverse patologie, influenzando, in senso positivo, l'andamento delle stesse⁶⁰. Ciò non significa che questi processi possano essere attivati volontariamente.

I processi funzionali cerebrali che sottendono la riserva cognitiva potrebbero agire già prima dell'inizio delle malattie neurologiche.

2.4. RUOLO DELLA PET NELLO STUDIO DELLA RISERVA COGNITIVA

Nel tempo, si è constatato come un approccio unicamente neuro-epidemiologico per studiare la Riserva Cognitiva fosse insufficiente. Recentemente, infatti, hanno sempre più preso piede in questo campo metodiche di neuroimaging funzionale, come la PET-FDG⁶⁰. Tecniche come la Risonanza Magnetica Nucleare, infatti, pur avendo il pregio di poter identificare con precisione l'avanzamento anatomico della patologia, non si sono ritagliate un ruolo decisivo nel valutare aspetti funzionali del cervello. Storicamente⁶¹, la PET H₂O è stata utilizzata per cercare di spiegare i meccanismi che mediassero la riserva cognitiva.

Questa metodica è stata utilizzata per ulteriori indagini riguardo al medesimo argomento, ma con diversi marcatori, quali il Fluoro-desossi-glucosio 18 (FDG¹⁸)³³.

Fra tutte le metodiche di imaging funzionale, infatti, la PET-FDG è in grado di stimare il metabolismo glucidico cerebrale locale.

Occorrendo suddetto metabolismo massimamente a livello sinaptico, tale tecnica è in grado di fornire informazioni sulla funzione o disfunzione neurale in vivo⁶².

In accordo con quanto detto, la PET-FDG, eseguita in stato mentale di riposo, sarebbe la metodica migliore per rispondere alla domanda di come la riserva cognitiva sia supportata a livello dei network neurali.

Infatti, calcolando i coefficienti di correlazione fra i valori regionali di uptake di FDG, è possibile ricavare l'associazione funzionale tra aree cerebrali.

Tramite l'approccio più recentemente validato da Lee et al. di mappatura parametrica statistica⁶³, è stato dimostrato come la corteccia dorso-latero prefrontale, nei pazienti con morbo di Alzheimer prodromico ed elevata scolarizzazione, sia coinvolta in ampie connessioni con aree diverse cerebrali (corteccia frontale, temporale, occipitale, precuneo e giro paraippocampale) così come entrambi gli emisferi cerebellari, a differenza di quanto accade nei soggetti con scarso livello di educazione.

Alla stregua delle precedenti valutazioni, si è compreso come questi collegamenti siano il risultato sia di pattern preesistenti che di un reclutamento posteriore all'inizio della patologia.

Proprio in considerazione di quest'ultima implicazione, il concetto di Riserva Cognitiva sembrerebbe confermare che la correlazione tra patologia amiloide e i biomarker di disfunzione sinaptica, mostrati da metodiche come la PET-FDG, sia critica nel definire lo sviluppo e la progressione delle malattie neurodegenerative⁶⁰.

2.5. LA RISERVA COGNITIVA NEL PAZIENTE CON MORBO DI PARKINSON

Il morbo di Parkinson è una patologia a decorso cronico-progressivo, definita clinicamente dall'associazione di tremore, rigidità, bradi o acinesia ed instabilità posturale, correlato a un quadro neuropatologico di gravi alterazioni degenerative della sostanza nera e dei nuclei pigmentati del tronco cerebrale, assieme alla presenza di inclusioni cellulari definite corpi di Lewy nei neuroni residui²¹. In futuro, si stima che l'incidenza di questa patologia sarà raddoppiata in paesi come gli Stati Uniti ⁶⁴ (dove si è registrato un numero di 630.000 casi nel 2010, che si prevede arriverà a 1,24 milioni), con una prevalenza cumulativa dell'83% per il *Parkinson's Disease Dementia* nel follow-up a 20 anni^{65,66}.

Come in altre patologie neurodegenerative che portano a demenza, la consapevolezza del concetto di riserva cognitiva per pazienti con morbo di Parkinson è cresciuta notevolmente⁶⁷, assieme alla comprensione, anche da parte della popolazione generale, delle possibilità di prevenzione del declino cognitivo⁶⁸.

2.6. METODOLOGIE

2.6.1. FDG-PET

Come è noto, il cervello utilizza glucosio per le proprie funzioni di base, consumando quantità superiori rispetto agli altri organi.

Il glucosio entra nella cellula neuronale, è processato da una esochinasi per poi procedere nelle seguenti vie metaboliche a scopi energetici.

Proprio questa via viene tracciata dalla PET-FDG¹⁸, che utilizza, appunto, come marcatore il Fluoro-Desossi-Glucosio¹⁸.

Andando a seguire quindi questo marcatore, si può stimare in maniera quantitativa il metabolismo locale a livello sinaptico dell'unità astrocita-neurone.

I valori di riferimento per un cervello normale oscillano tra i 40 e i 60 mmol di glucosio consumato per 100g di tessuto cerebrale (sostanza grigia per l'esattezza) al minuto⁶⁹.

Dato che determinate aree sono deteriorate nell'ambito di patologie neurodegenerative, tale sarà anche il consumo di glucosio: così, la FDG-PET è in grado, con grande

sensibilità già nelle fasi iniziali, di riconoscere alterazioni metaboliche di specifiche aree cerebrali e non, anche prima che si possa venire a sviluppare una lesione anatomicamente apprezzabile.

Questa evenienza ha dei risvolti non solo nella precocità della diagnosi, ma anche nell'efficacia del trattamento, che, notoriamente, è maggiore nelle fasi iniziali della maggior parte delle malattie neurodegenerative, Parkinson incluso.

Le metodiche procedurali per la PET-FDG sono tratte dalle linee guida procedurali della European Association of Nuclear Medicine⁷⁰.

Le controindicazioni assolute all'esecuzione di questo sono la gravidanza, l'allattamento e la mancata collaborazione da parte del paziente.

I pazienti all'arrivo devono trovarsi a digiuno da almeno 4 ore, contando che gli stati di iperglicemia (compresi quelli patologici, come nel diabete mellito), possono condurre a un'aumentata interferenza di captazione a livello cerebrale ed essere quindi fonte di artefatti.

I pazienti devono essere invitati a evacuare prima di procedere ed essere, poi, posti in una stanza solo lievemente illuminata prima di somministrare il fluoro-desossi-glucosio¹⁸.

Un'attenta anamnesi deve essere indirizzata al ritrovare patologie o medicazioni che possano generare artefatti e quindi influenzare negativamente la resa diagnostica della PET-FDG: nell'ambito dei farmaci di utilizzo da parte del paziente, bisognerebbe fare attenzione ad alcune molecole come il Vigabatrin⁷¹.

Va eseguita un'attenta valutazione del paziente durante tutta la durata dell'esame, in special modo per coloro che possano soffrire di patologie epilettiche; i pazienti che facciano fatica a collaborare possono essere sedati tramite benzodiazepine a breve emivita come il Midazolam.

Viene somministrato il radiofarmaco a dosi di 300-600 Mbq in caso di scansione 2D e 125-250 Mbq in scansione 3D.

La posizione della testa del paziente è fondamentale e con essa il suo confort che può essere garantito tramite poggiatesta dedicati.

Se l'attenuazione della correzione delle immagini è basata sulla trasmissione delle immagini, solitamente si ottengono dei risultati migliori quando l'acquisizione inizia a partire dalla mezz'ora prima dell'iniezione del radiotracciante, naturalmente se il tutto risulti clinicamente fattibile.

Generalmente, un contrasto migliore tra il bianco e il grigio e, di conseguenza, una migliore distinzione tra tessuto tumorale e tessuto sano si ottiene mediante un allungamento dell'intervallo temporale che separi, appunto, la somministrazione di FDG e l'acquisizione delle immagini.

Tipicamente, la fase di acquisizione delle immagini dura tra i quindici e i trenta minuti, arrivando a collezionare tra i cinquanta e i duecento milioni di eventi.

In caso di presenza di artefatti derivanti dal movimento del paziente, potrebbe essere utile attivare un'acquisizione delle immagini dinamiche e selezionare, infine, i sinogrammi nel periodo di tempo adeguato.

Per la fase di quantificazione, al fine di garantire una procedura quanto più affidabile e precisa possibile, potrebbe essere necessario calcolare il peso, l'altezza, la concentrazione ematica di FDG, assieme alla dose totale somministrata e calcolare l'input arterioso al tessuto in studio.

Le immagini possono essere acquisite sia solamente con la PET che con la combinazione TC/PET.

Le immagini sono, poi, ricostruite nella forma di immagini trans-assiali a 128x128 pixels. La fase finale di quantificazione necessita o un paragone con modelli grafici o usando approcci analitici grafici.

Nella fase di interpretazione, la prima azione che andrebbe compiuta dal medico dovrebbe essere quella di verificare la presenza di artefatti da movimento.

Per migliorare l'interpretazione delle immagini, è consigliato utilizzare modelli di paragone che siano stati ottenuti tramite la stessa fotocamera e con lo stesso di tipo di correzione e attenuazione.

Alla stessa maniera, la valutazione più affidabile è ottenibile tramite computer, in quanto il contrasto tra le diverse tonalità di bianchi e grigi risulta più nitido.

2.6.2. STATISTICAL PARAMETRING MAPPING

Lo *Statistical Parametring Mapping* si riferisce alla processazione dell'immagine a un dato statistico parametrico: è utilizzata per riconoscere aree cerebrali funzionalmente specializzate ed è la metodica più usata per meglio caratterizzare l'anatomia funzionale e i cambiamenti della stessa nell'ambito di determinate patologie.

Il concetto di SPM nasce dall'idea di produrre inferenze statistiche specifiche per un determinato voxel e dalla necessità di creare inferenze valide per conoscere le risposte del cervello senza sapere nemmeno dove queste risposte sarebbero state manifestate.

Prima, però, di ottenere delle analisi statistiche, è necessario ricostruire le immagini tramite tre processi.

I primi due sono il riallineamento e la normalizzazione: i dati acquisiti alla PET-FDG devono corrispondere a uno spazio anatomico definito per assegnare una risposta alla determinata struttura cerebrale. Perché ciò avvenga, è necessario attuare una serie di trasformazioni che riducano le variazioni derivanti da movimenti artefattuali o da differenze volumetriche di una zona anatomica in scansioni differenti. A tal proposito il primo passo è riallineare i dati ottenuti per annullare i movimenti del paziente; dopodiché i dati sono deformati in maniera lineare o non lineare all'interno di uno spazio anatomico definito⁷². Segue un processo per stimare il grado di deformazione, tramite una serie di immagini, per costruire una sorta di mappa all'interno di un modello che sia conforme a uno standard anatomico.

La fase seguente si basa sulla levigazione (*smoothing*) dei dati.

2.6.3. IMAGING DOPAMINERGICO

L'imaging dopaminergico è fondamentale nell'ambito del morbo di Parkinson e dei parkinsonismi: sebbene la diagnosi di entrambi i disturbi spesso sia clinica, a volte può risultare più ardua una differenziazione dei due senza l'aiuto di metodiche di imaging specifiche⁷³.

Al momento la medicina nucleare è in grado di studiare con precisione sia la funzione presinaptica che post-sinaptica.

Proprio l'imaging dopaminergico presinaptico è molto utile per definire la diagnosi differenziale tra le sindromi neurodegenerative parkinsoniane e i parkinsonismi la cui eziologia non sia da ricercare in una disfunzione dopaminergica.

La dopamina è sintetizzata a partire dalla L-tirosina, che viene idrossilata a L-Dopa, che a sua volta viene decarbossilata a dopamina dalla AADC.

Questa molecola viene poi trasportata all'interno delle vescicole presinaptiche tramite VMAT-2, per poi essere rilasciata all'interno del vallo sinaptico e poi ricaptata per essere riutilizzata.

Queste vie sono tracciate dalle diverse metodiche di imaging dopaminergico perché si capisca meglio l'eziologia del parkinsonismo in esame.

Fondamentale a tal proposito è sicuramente l'uso della SPECT, che utilizza diversi radionuclidi tra cui l'Ioflupane¹²³ (DAT-SCAN) per studiare al meglio le vie dopaminergiche.

Questa metodica richiede un'adeguata preparazione del paziente ed esecuzione, che vengono illustrate nelle nuove linee guida EANM ⁷⁴.

Ad oggi non è chiaro se l'uso di farmaci che potenzino o interferiscano con le vie dopaminergiche siano in grado di viziare l'immagine finale, per cui si raccomanda di valutare il rischio o il beneficio della sospensione nei singoli pazienti. Per proteggere la tiroide dall'esposizione radioattiva di questo radiotracciante, all'arrivo al paziente viene somministrata una dose di soluzione di Lugol (ioduro di potassio equivalente a 100mg di ioduro) o preparazioni simili.

È considerata essere controindicazione assoluta la somministrazione del radiotracciante in chiunque abbia avuto note reazioni allergiche anche a un solo degli eccipienti che facciano parte del tracciante.

È comunque necessaria la monitorizzazione del paziente ad ogni momento dell'acquisizione delle immagini.

Il radiofarmaco viene iniettato per e.v. in bolo lento, seguito dalla somministrazione di soluzione salina al fine di diluire il tutto nel sangue. La dose del radiofarmaco si aggira tra i 110 e i 250 MBq.

Per l'acquisizione delle immagini, è raccomandato l'uso di fotocamere dedicate alla SPECT, multiple (almeno due o tre), in quanto l'acquisizione tramite una singola potrebbe dilatare notevolmente le tempistiche.

L'acquisizione delle immagini dovrebbe iniziare quando il rapporto striatale-occipitale si presenti stabile, che permette di ottenere i dati con maggior affidabilità.

È raccomandato che il paziente evacui prima di iniziare l'acquisizione delle immagini.

Lo stesso paziente verrà poi posizionato in posizione supina, appoggiando la testa nell'apposito poggiatesta. Ulteriori supporti agli arti per garantire il confort del paziente possono essere adottati.

Nell'acquisizione delle immagini si dovrebbe usare un raggio rotazionale stretto, all'incirca di 11-15 cm; la modalità *step-and-shoot* è usata con maggior frequenza.

Lo zoom deve essere utilizzato in modo tale da estrapolare immagini che abbiano pixel di dimensioni comprese tra 2,5 e 4,5 mm.

Prima di ricostruire le immagini, si dovrebbe guardare il risultato iniziale in modalità *cinemode* o *sinogram*, in modo tale da riconoscere precocemente eventuali movimenti che interferirebbero con la qualità delle immagini una volta ricostruite.

Si procede, quindi, alla ricostruzione delle immagini tramite con metodi quali *Filter Back Projection* (FBP) e alla loro filtrazione nelle tre dimensioni.

Come step ulteriore si ricorre alla correzione delle immagini, che non altera in positivo l'interpretazione visiva dell'immagine, cosa che farà, invece, per quanto riguarda i valori derivati dall'analisi semiquantitativa.

A tal proposito, una correzione *scatter* potrà diminuire, proprio nella fase sopra citata, il numero di bias.

L'interpretazione finale avviene ad opera di operatori addestrati, che permette di fare una valutazione clinica con risultati ottimi⁷⁵.

Dopodiché, sarà necessario procedere alla semi-quantificazione dei dati ottenuti tramite SPECT: a tale fine, sono disponibili diversi software in grado di compiere questa azione. La misura di outcome di malattia semi-quantitativa maggiormente utilizzata è lo *specific binding ratio* (SBR), calcolato come il rapporto tra striato target e quello in sottofondo⁷⁶.

2.6.4. SEMI-QUANTIFICAZIONE

Secondo alcuni recenti studi, la semi-quantificazione derivante dalle immagini che si ottengono in fase di acquisizione, è in grado di aumentare la resa diagnostica di esami come la SPECT⁷⁷. Tale metodica, infatti, è in grado di identificare con maggior precisione la densità di segnale a livello presinaptico e di fornire, quindi, una stima più affidabile del grado di malattia.

Nella fattispecie, uno degli *outcome* di risultato maggiormente utilizzati è lo *specific binding ratio* (SBR), pur non essendo una misura diretta della densità DAT e sinaptica o del numero di neuroni.

La fonte maggiore di variabilità tra diversi osservatori è il posizionamento differente della *Region of Interest* (ROI).

La misurazione più oggettiva della SBR assieme alla possibilità di ottenere un risultato che sia quantificabile sulla perdita di neuroni o sulla densità presinaptica sono i punti di forza della semi-quantificazione⁷⁸.

Per calcolare il legame non specifico necessario all'ottenimento della semi-quantificazione, si indicano regioni che, tipicamente, non presentano attività dopaminergica, come il cervelletto.

2.6.5. REFERTAZIONE DOPO ACQUISIZIONE DI IMMAGINI SPECT

Una corretta refertazione dovrebbe sempre comprendere dei dati adeguati, come nome, data di nascita ed altri dati identificativi.

È bene sempre specificare il tipo di radiofarmaco che è stato utilizzato e se il paziente sia stato sedato.

Per quanto riguarda la descrizione delle immagini, si può iniziare con i ritrovamenti soggettivi derivanti dalle sequenze ottenute: si parte controllando l'attività di entrambi i putamen e caudati, per poi descrivere qualsiasi altra zona che possa apparire deficitaria nella captazione e di quale regione anatomica si tratti. Una lieve asimmetria di segnale è fisiologica in soggetti sani.

Vanno, poi, aggiunti commenti sul rapporto segnale-interferenza e indicare i criteri di interpretazione.

In caso si sia scelto, a tal proposito, un approccio semiquantitativo, è necessario segnare il valore.

Si deve poi fare una comparazione con eventuali anomalie che si siano rilevate in metodiche di imaging come TC o RMN.

Se presenti, segnalare eventuali eventi durante l'acquisizione delle immagini che possano aver inficiato con la resa diagnostica della SPECT.

In conclusione, della refertazione, è bene cercare di essere quanto più esplicativi sui quesiti diagnostici o strumentali che hanno portato all'esecuzione di questa metodica medico-nucleare.

Benché non sia frequente utilizzare questi esami oltre una prima volta, qualora fosse presente, è necessario indicare variazioni dall'ultima SPECT.

Nelle conclusioni bisogna essere chiari riguardo alla presenza o meno di difetti presinaptici: ogni patologia ha un suo pattern di presentazione più o meno specifico; bisogna comunque ricordare che un eventuale risultato normale, in presenza di una clinica evocativa, può deporre per la diagnosi di patologie come il tremore essenziale.

Per aiutare il clinico a comprendere meglio la severità delle rilevazioni, si possono utilizzare aggettivi come lieve, moderato e severo, in riferimento ai difetti di captazione.

Nella refertazione stessa si possono aggiungere commenti alla luce di precedenti esami come risonanza magnetica funzionale o PET-FDG, al fine di chiarire meglio l'aspetto diagnostico a chi sarà inviata la refertazione.

Come accennato precedentemente, si devono indicare artefatti durante l'acquisizione di immagini (come movimenti del paziente) o medicazioni che possano aver interferito con la precisione della SPECT⁷⁴.

2.7. NEUROIMAGING DEL SISTEMA DOPAMINERGICO

Nell'ambito della medicina nucleare, esistono delle tecniche di imaging volte a studiare il funzionamento e la distribuzione delle sinapsi dopaminergiche: ciò ne giustifica l'utilizzo in patologie come la Malattia di Parkinson⁷⁹.

In tal caso, la sinapsi oggetto di valutazione è quella che collega la *pars compacta* della sostanza nera e il nucleo striato, composto dai nuclei del *caudato* e *putamen*.

Nella fattispecie, la metodica denominata SPECT, che utilizza lo iodio I¹²³ (¹²³I-FP-CIT) come tracciante, risulta utile nella diagnosi differenziale fra morbo di Parkinson, tremore essenziale, Malattia di Alzheimer e demenza a corpi di Lewy.

Più nello specifico, tale tecnica di imaging è volta alla localizzazione e allo studio della concentrazione dei trasportatori dopaminergici (DaT) nelle sinapsi dei neuroni striatali.

La SPECT si è rivelata, dunque, efficace nell'evidenziare la degenerazione della via dopaminergica nigrostriatale e nella diagnosi differenziale delle patologie sopra elencate⁸⁰.

3. SCOPO DELLO STUDIO

Solo pochi studi hanno valutato i correlati di arricchimento intellettuale funzionali di imaging e la riserva cognitive nei pazienti con malattia di Parkinson; così, l'influenza sulla funzione dopaminergica è sconosciuta. Lo scopo del presente studio è stato quello di evidenziare i correlati dopaminergici (misurati con la DAT SPECT) e metabolici (in termini di metabolismo cerebrale misurato con la FDG PET) dell'arricchimento intellettuale nei pazienti con morbo di Parkinson de novo.

4. METODI

Pazienti

In un periodo di tempo di circa tre anni, abbiamo esaminato 62 pazienti consecutivi con morbo di Parkinson de novo non trattati farmacologicamente (drug-naïve) (36 maschi; Età 70.1 ± 8.5 ; MDS-UPDRSIII 20 ± 9.9 ; Scolarizzazione 12.1 ± 4.7 ; MMSE 28 ± 1.9), che si sono sottoposti a uno studio neuropsicologico, FDG-PET, ^{123}I -FP-CIT SPECT. I criteri di inclusione comprendevano una diagnosi di Parkinson, confermati poi da evidenza a metodiche quali ^{123}I -FP-CIT-SPECT e con almeno un anno di follow-up a ⁸¹. I criteri di esclusione sono stati l'uso di terapie dopaminergiche, colinergiche o serotoninergiche, la presenza di comorbidità psichiatriche e/o neurologiche, assenza di demenza e mancanza di consenso informato.

Tutti i soggetti sono stati informati dello scopo dello studio e hanno dato il proprio consenso. Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale ed è stato condotto nel rispetto delle regole nella dichiarazione di Helsinki.

4.1. SOMMINISTRAZIONE DEL QUESTIONARIO SULLA RISERVA COGNITIVA

È stato somministrato un questionario ⁸² per il calcolo dell'indice della riserva cognitiva che includesse uno score totale derivante da tre sottogruppi: scolarità (CRI-scuola), complessità della propria occupazione lavorativa (CRI-lavoro) e attività di svago (CRI-TempoLibero). La compilazione del questionario ha richiesto un'intervista semi-strutturata, da sottoporre a un paziente neuropsicologicamente integro; qualora ciò non fosse stato possibile, lo stesso questionario è stato somministrato a un familiare, il quale, ovviamente, doveva essere sufficientemente informato sugli argomenti sopra esposti. Alla fine del questionario è stato necessario, poi, riportare se l'intervistato fosse stato il paziente o il parente dello stesso.

La prima parte riguarda il CRI-scuola: ogni anno di scuola e di università superato del paziente corrispondevano a un punto, mentre ogni anno non superato per bocciatura valevano 0,5 punti.

Sono stati, inoltre, inclusi un punteggio di 0,5 per ogni corso professionale o di aggiornamento che fosse durato almeno 6 mesi.

Il CRI-lavoro non solo ha conteggiato gli anni di lavoro ma anche la tipologia su cinque livelli di difficoltà. Gli anni sono poi arrotondati per eccesso di cinque anni in cinque anni.

Maggiore sarà il livello lavorativo, maggiore, a parità di anni, sarà il punteggio maturato nel CRI-lavoro.

Infine, viene calcolato il CRI-TempoLibero, che conta attività che non rientrino nei due ambiti precedenti e che vengono fatti al di fuori di essi.

Sono attività di svago di diverso genere, che sono a loro volta catalogate cronologicamente in attività a frequenza fissa, settimanale, mensile ed annuale.

Per ogni *item* che viene proposto, il paziente, o il parente dello stesso, devono indicare se tali attività sono svolte “Mai/Di rado”, corrispondente a una frequenza inferiore alle due volte per quel determinato lasso temporale, o “Spesso/Sempre”, se venisse superato il precedente criterio.

4.2. ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI IN *FDG-PET*

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a FDG-PE, secondo le linee guida della European Association of Nuclear Medicine⁷⁰.

Quando era presente iperglicemia, è stato eseguito un controllo del livello di glucosio ematico prima della somministrazione del tracciante indicato.

I soggetti hanno digiunato per almeno sei ore. Prima dell'iniezione del radiofarmaco, è stata controllata che la glicemia fosse sotto i <7.8 mmol/l in tutti i casi. Dopo di 10 minuti di riposo in una stanza, con occhi e orecchie coperti, i soggetti sono stati iniettati con circa MBq di 18F-FDG tramite cannula venosa. Sono rimasti nella stanza per 30 minuti dopo l'iniezione e sono poi stati rimandati nella stanza della PET, dove l'acquisizione delle immagini è iniziata approssimativamente 45 minuti dopo l'iniezione. Per ridurre i movimenti dei soggetti durante l'acquisizione delle immagini, è stato utilizzato un poggiatesta di policarbonato. Le immagini sono state acquisite grazie a un equipaggiamento SIEMENS® Biograph 16 PET/CT con un *field of view* totale assiale di 15 centimetri e nessuno spazio interplanare. La correzione di attenuazione si è basata sulla TC. Le immagini sono state ricostruite attraverso un algoritmo ordinato di massimizzazione di subset-aspettative, 16 subset e 6 interazioni, con una dimensione di voxel ricostruito 1.33×1.33×2.00 mm. Le immagini sono poi state esportate come files “Dicom” e trasformati in file “analyze” per i loro susseguenti post-processamenti.

4.3. ACQUISIZIONE E PROCESSAZIONE DELLA ¹²³I-FP-CIT SPECT

I pazienti sono stati sottoposti anche alla I¹²³-Ioflupane-SPECT, secondo le linee guida della congiunte EANM/SNMMI⁷⁴.

Dopo un'attenta analisi anamnestica farmacologica e patologica remota, per ridurre l'esposizione della tiroide allo iodio I¹²³, sono stati somministrati il perossido di Iodio orale o la soluzione di Lugol o una dose singola di perclorato di potassio 400 mg.

Dopodiché, ai pazienti è stato somministrato il tracciante a una dose media di 185 MBq. Non è stato necessario porli in un ambiente poco illuminato e in uno stato di quiete.

Per evitare interferenze con l'acquisizione di immagini, i pazienti sono stati invitati a evacuare, secondo raccomandazioni.

Per evitare la generazione di artefatti, i pazienti sono stati, nuovamente, istruiti di evitare movimenti.

Le immagini sono state acquisite grazie a un FOV (*field of view*) che includesse l'intera testa del cranio.

I piani di acquisizione avevano spessore di un pixel, la cui taglia era di circa 3,5 mm.

Sono state, inoltre, acquisite immagini a 360° attorno a tutta la testa dei soggetti, spendendo 30 secondi per ogni posizione di acquisizione.

Il tempo occorso è stato di 30 minuti all'incirca.

I dati della ¹²³I-FP-CIT SPECT sono stati acquisiti grazie a una fotocamera a due teste Millennium VG camera (G.E. Healthcare). L'acquisizione delle immagini è iniziata tra i 180 e i 240 minuti dopo l'iniezione di ¹²³I-FP-CIT SPECT ed è durata 40 minuti. È stato applicato un protocollo "step-and-shoot" con un raggio di rotazione < 15 cm, e sono state generate 120 proiezioni equamente distanziate lungo over 360. I conti totali variavano tra i 2.0 e 2.5 milioni. La taglia dei pixel della matrice di acquisizione era di 2.4 mm, grazie a uno zoom elettronico applicato in fase di acquisizione delle immagini (gradiente di zoom= 1.8). Anche nella fase di ricostruzione è stato, inoltre, utilizzato uno zoom e le immagini risultanti sono state campionate da *voxels* isotropici con 23 mm di lati. Le proiezioni sono state processate tramite algoritmo OSEM (ordered subsets expectation maximization) per la massimizzazione di verosimiglianza (8 iterazioni, 10 *subsets*) seguiti da post-filtrazione (filtro Gaussiano in 3D con *full width-half maximum* FWHM= 8 mm). L'algoritmo OSEM ha utilizzato un paio *proback* che sono utilizzati come

collimatori di sfocatura e attenuatori di fotone. Non è stata eseguita compensazione per la dispersione. L'approssimazione 2D+1 è stata utilizzata nella simulazione del collimatore di sfocatura spazio-variante, dove l'attenuazione di fotone è stata modellata con l'approssimazione di un coefficiente lineare all'interno del cranio ed uguale a 0.11 cm^{-1} . I dati sono stati esportati in format di analisi per ulteriore post-lavorazione. Immagini. FDG-PET sono state elaborate perché fossero affinate e convertite da normalizzazione spaziale non lineare allo spazio di Talairach e Tournoux usando SPM12 (*Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK*). Tutte le scelte di default dell'SPM sono state seguite dall'eccezione di una normalizzazione spaziale. Per questo studio, il modello predefinito SPM H_2^{15}O è stato rimpiazzato da un cervello modello ottimizzato in FDG-PET come descritto da Della Rosa e colleghi (83). Il set di immagini spazialmente normalizzato è stato poi levigato con un filtro Gaussiano isotropico di 10 mm per sfocare le variazioni individuali nell'anatomia del giro e per incrementare il segnale *signal-to-noise*.

4.3.1. LATERALITÀ D'IMMAGINE

Prendendo in considerazione la frequente asimmetria clinica e la presentazione biologica del morbo di Parkinson, entrambe le immagini in FDG-PET e ^{123}I -FP-CIT SPECT sono state ribaltate nei lati degli arti maggiormente affetti, per avere l'emisfero maggiormente colpito nel lato destro di ogni immagine. Inoltre, per aumentare la confidenza dei questi risultati, tutte le analisi sono state ripetute usando le immagini originali (ovvero senza ribaltamento).

4.4. ANALISI STATISTICA

Per valutare l'interazione tra la funzione dopaminergica e la riserva cognitiva, specifici rapporti di legami (SBR) sono stati calcolati nei gangli della base tramite un "BasGan V2". I Z-scores degli SBR all'interno dei nuclei caudato (C) e del putamen (P) e il rapporto P/C ratio sono stati ottenuti confrontando i pazienti con controlli età-abbinate 122 CTR reclutati nello studio 'ENC-DAT' (84). Gli score Z sono stati usati come variabili dipendenti nelle misure ripetute dei modelli lineari generali. La correlazione tra l'intero metabolismo cerebrale e gli score della riserva cognitive sono, altresì, stati valutati tramite l'SPM8 (età, sesso e UPDRS come interferenza). Oltretutto i pazienti sono stati divisi

sulla stregua di un valore di mediana dei punteggi di riserva cognitive e variabili cliniche (UPDRS, MMSE), così come il metabolismo cerebrale e i valori SBR sono stati confrontati con alti e bassi valori relativi alla riserva cognitiva (t-test a due campioni).

5. RISULTATI

5.1. CARATTERISTICHE CLINICHE

Gli score UPDRS e MMSE, così come il metabolismo cerebrale, non hanno evidenziato differenze significative tra pazienti con basso o alto score di riserva cognitive. La **Tabella 1** mostra le caratteristiche cliniche e demografiche e riporta gli score relativi alla riserva cognitiva nel gruppo di pazienti con malattia di Parkinson de novo.

5.2. FUNZIONI DOPAMINERGICHE ED ARRICCHIMENTO INTELLETTUALE NEI PAZIENTI CON PARKINSON DE NOVO

E' stata evidenziata una correlazione tra diretta tutti gli score di riserva cognitiva collegati da una parte (tranne la riserva cognitiva relativa alla scolarità) e la funzione dopaminergica dall'altra (cioè il rapporto P/C e SBR del putamen di entrambi gli emisferi, $p < 0,03$). Figura 1. Tale correlazione si conferma anche dopo "flipping delle immagini" ponendo il lato emisferico maggiormente colpito per tutti i pazienti dallo stesso lato. Figura 2. Peraltro, il deficit dopaminergico così come è stato evidenziato dal DAT SPECT era significativamente meno marcato nei pazienti con riserva cognitiva (e in particolare nei pazienti con riserva cognitiva concernente le attività di svago alto), nonostante esprimessero lo stesso livello di deficit motorio misurato tramite UPDRS.

5.3. PD METABOLISMO CEREBELLARE E ARRICCHIMENTO INTELLETTUALE NEI PAZIENTI CON PARKINSON DE NOVO

Quando la correlazione tra FDG PET e score della riserva cognitiva è stata valutata, è risaltata una correlazione inversa tra score totale e occupazionale della riserva cognitiva e il metabolismo cerebrale in entrambi gli emisferi cerebellari (valore $p < 0,001$). Figura 3.

Per contro, gli score relativi alla riserva cognitiva hanno dimostrato una correlazione diretta con la corteccia peri-rolandica ($p < 0,005$). Figura 4.

5.4. ANALISI POST-HOC

Alla luce di questi risultati abbiamo ipotizzato che anche la correlazione inversa tra metabolismo cerebellare e riserva cognitiva fosse un segno della minor sverita' di malattia nei pazienti PD con elevata RC. Abbiamo pertanto stabilito di valutazione, nello stesso gruppo di pazienti l'interazione tra il metabolismo cerebrale e la funzione dopaminergica tramite una correlazione *voxel*-based in SPM tra i valori SBR e i dati in FDG-PET. Abbiamo dimostrato che i valori SBR di ambedue i putamen erano direttamente relazionati con il metabolismo nelle corteccie occipitale e parietale destra e inversamente correlati con entrambi gli emisferi cerebellari. Figura 5.

6. DISCUSSIONE

Pazienti con CRI elevate (in particolare legata all'occupazione ed allo svago) hanno precocemente percezione della sintomatologia sintomi. Le inaspettate correlazioni positive tra la funzione dopaminergica e la riserva cognitiva possono essere spiegate con due ipotesi: da una parte questa scoperta potrebbe riflettere un meccanismo compensatore secondario alla rottura dei collegamenti colinergici; tuttavia, dato il difetto dopaminergico meno marcato nei pazienti con riserva cognitiva più sviluppata, sarebbe più plausibile che pazienti più attivi con score di riserva cognitiva alto, con riserva cognitiva relazionata alle attività di svago, siano maggiormente consci dei propri sintomi e così sarebbero, di base, in una fase più precoce di malattia. Questa differenza è captata dalla sensibilità della DAT SPECT e non riesce ad essere discriminata dallo score UPDRS (che subisce precocemente un floor-effect). La correlazione inversa sia degli scores di riserva cognitiva che i valori SBR con il cervelletto supportano tale ipotesi. Il metabolismo cerebellare è noto per essere relativamente ipermetabolico nei confronti della corteccia cerebrale nella malattia di Parkinson. Il minor danno "biologico" evidente al Datscan ha come correlato metabolico una minore necessità di "attivare" il metabolismo cerebellare.

Di conseguenza, i dati attuali suggeriscono che questo relative ipermetabolismo potrebbe riflettere un meccanismo compensativo minormente necessario nei pazienti con Parkinson de novo con una riserva cognitiva elevata, dato il loro deficit dopaminergico inferiore al momento della loro prima valutazione neurologica. In altre parole, la nostra analisi post-hoc ci ha consentito di approfondire, nello stesso gruppo di pazienti il ruolo del cervelletto. La correlazione inversa tra deficit dopaminergico e metabolismo cerebellare consente di ipotizzare un ruolo compensatorio del cervelletto nei pazienti PD de novo (che appare meno espresso, poiché meno necessario, nei pazienti PD con elevata riserva cognitiva).

Benché il morbo di Parkinson sia sempre stato correlato principalmente al ruolo dei gangli della base e, nella fattispecie, della sostanza nera, analisi più recenti hanno portato all'attenzione il ruolo del cervelletto, soprattutto come organo deputato a una compensazione motoria.

A titolo esemplificativo, il tipico tremore a riposo della malattia di Parkinson diminuisce se si stimola o lesiona il nucleo ventrale-intermedio del talamo, che risulta in stretta connessione col cervelletto stesso⁸³.

Tramite studi con PET-FDG, si è scoperto come l'acinesia, che caratterizza questa patologia, si associ a una attività metabolica cerebellare aumentata.

Dal punto di vista anatomico, è noto come il cervelletto sia implicato nell'influenzare l'attività motoria e cognitiva tramite la via cerebello-talamo-corticale⁸⁴. Inoltre, molte connessioni afferenti al cervelletto e ai nuclei della base, si sovrappongono mutualmente⁸⁵.

Sebbene, classicamente, si è sempre considerato come queste due stazioni neurali condividessero solo indirettamente delle connessioni, studi più recenti hanno identificato connessioni reciproche fra le due nei ratti⁸⁶; entrando nello specifico, il nucleo cerebellare maggiormente implicato in tali è il dentato, per quanto dimostrato nei primati⁸⁷. Infine, il nucleo subtalamico si mette in connessione con il cervelletto stesso per via di alcuni nuclei pontini: il cervelletto stesso, non solo sarebbe così in grado di integrare la propria azione motoria all'interno dei nuclei della base, ma avrebbe anche un ruolo non-motorio⁸⁷.

Gli studi sopracitati elencano, quindi, le basi anatomiche per comprendere e spiegare come il cervelletto abbia un ruolo di primo rilievo nella patogenesi nella malattia di Parkinson⁸⁸.

Come ampiamente spiegato in precedenza, il deposito di alfa-sinucleina è cruciale nella patogenesi della malattia di Parkinson¹⁵. La deposizione dell'alfa-sinucleina si identificano in regioni anatomiche relativamente lontane dalla sostanza nera, tra cui il cervelletto⁸⁹.

Già nelle fasi incipienti di malattia, è possibile evidenziare la presenza di una lieve contrazione volumetrica dell'emisfero sinistro cerebellare rispetto ai casi di controllo: questa evidenza è stata riscontrata in uno studio che ha utilizzato il metodo morfometria basata sulle deformità⁹⁰.

Per contro, nelle fasi iniziali-intermedie di malattia, con una metodica di morfometria *voxel-based*, la sostanza grigia presenta una diminuzione nel lobo quadrangolare destro ed inferiore.

Curiosamente, esistono studi che correlano la disfunzione cognitiva e olfattiva con alterazioni anatomiche del cervelletto⁹¹.

Quelle sopra descritti, sono le principali alterazioni cerebellari anatomiche nella malattia di Parkinson.

È stato accennato precedentemente come vi sia una correlazione diretta tra il cervelletto e alcuni sintomi tipici del Parkinson, tra cui l'acinesia: l'organo in questione appare, negli studi funzionali con PET-FDG, maggiormente attivo in pazienti che presentino tale corteo sintomatico, in special modo durante l'esecuzione di movimenti con gli arti superiori, rispetto ai controlli⁹².

L'attività cerebellare, soprattutto delle aree corticali e premotorie cerebellari, appare aumentata non solo durante l'esecuzione motoria, ma anche durante la fase di apprendimento della stessa: questa evenienza si associa, in studi di Risonanza Magnetica funzionale, a una ridotta funzione fronto-striatale cerebrale, principalmente in area prefrontale⁹³.

Perché il cervelletto si manifesti iperattivo o ipermetabolico nell'ambito della malattia di Parkinson non è certo. Una prima ipotesi, tra le più quotate, indica una mera attività compensatoria cerebellare correlabile, anche, a una diminuita azione di aree come la corteccia motoria supplementare e lo striato⁹². Nello specifico, e sempre in relazione alla sintomatologia acinetica, si riscontra una degenerazione da deplezione dopaminergica della via striato-talamo-corticale, secondaria all'atrofia proprio della corteccia motoria supplementare: questa è una componente importante nella pianificazione dei movimenti, soprattutto per quelli generati per volontà interna, che sarebbe quindi controbilanciata proprio dal cervelletto⁹⁴; è comunque importante sottolineare come, all'inizio della patologia, il cervelletto riesce a mascherare questo difetto tramite un'iperfunzione di un'altra via, ovvero la cerebello-talamo-corticale⁹⁵.

A proposito delle tempistiche di manifestazione clinica del morbo di Parkinson, è noto che la sintomatologia inizi ad essere evidente solo nel momento in cui si abbia una deplezione del 70% dei neuroni dopaminergici a livello della sostanza nera: vi sono studi che supportano un ruolo compensatore del cervelletto proprio in questo periodo di latenza⁹⁶.

Nonostante le evidenze sopra riportate, il ruolo di mero compensatore da parte del cervelletto rimane ancora incerto.

È possibile, invece, che l'iperattività metabolica del cervelletto non sia solo compensatoria, ma abbia un ruolo preciso nella fisiopatologia del Parkinson, forse come incapacità da parte di questo organo di inibire l'anormale defezione dei gangli della base⁹⁷, derivante da alterazioni del nucleo subtalamico, la componente anatomica forse in maggior contatto sinaptico col cervelletto stesso⁸⁷.

Un altro aspetto che va chiarito, in merito all'aspetto clinico della malattia di Parkinson, riguarda il tremore, tipicamente a riposo.

Questo tremore è di origine centrale, ma le ragioni patogenetiche sembrerebbero differire da quelle dell'acinesia e della bradicinesia⁹⁸.

I primi ruoli del cervelletto nell'ambito della patogenesi del tremore Parkinsoniano risalgono agli anni 90, quando si è pensato di migliorare questo sintomo con la stimolazione del nucleo ventrale intermedio del talamo, considerato uno dei target più efficaci in merito⁹⁹.

Ancora più importanti furono alcuni studi in PET che studiarono l'attività metabolica del cervelletto proprio in seguito all'applicazione di questo presidio terapeutico, identificando una riduzione marcata del metabolismo cerebellare¹⁰⁰. Anche in questa situazione, i dati restano incerti e anzi esistono studi che si pongono in contrasto con quanto detto precedentemente.

Un'altra stazione nervosa dove sia possibile agire tramite stimolazione profonda è proprio il nucleo subtalamico, provocando non solo un miglioramento del sintomo tremore e un cambio del metabolismo cerebellare, ma anche una riduzione dell'acinesia e della bradicinesia¹⁰¹.

Un ulteriore studio ha evidenziato, tramite l'uso di elettroencefalografia e risonanza magnetica funzionale, che, mentre nei gangli della base si può riscontrare un'attività aumentata all'inizio del tremore, il tremore relazionata alla sua ampiezza correla con un marcato metabolismo delle vie cerebello-talamo-corticali¹⁰².

In generale, il sintomo tremore, secondo alcuni autori, potrebbe essere attribuibile a un meccanismo di compenso della bradicinesia e acinesia, ma il ruolo definitivo in quest'ambito del cervelletto e nello specifico la via cerebello-talamo-corticale resta da definire appieno⁸⁸.

L'andatura dei pazienti con morbo di Parkinson può risultare disturbata, classicamente viene descritta come festinante, descritta nel dettaglio precedentemente in descrizione clinica della malattia.

Il ruolo del cervelletto e del mesencefalo è stato rimarcato nell'ambito della andatura e della postura di questi pazienti grazie a uno studio eseguito con C-Metilpiperidinil-propionato¹¹-PET: in questo si poteva riscontrare una netta deplezione dell'attività acetilcolinesterasica, nelle aree predette, in maniera direttamente proporzionale alla gravità del disturbo di tali sintomi¹⁰³.

Il ruolo del cervelletto nell'ambito del Parkinson non termina solo nel poter spiegare sintomi di presentazione tipici della malattia, ma anche di effetti indesiderati indotti dalla Levo-Dopa.

Nello specifico, il sintomo, forse più comune e invalidante al tempo stesso per il paziente affetto da tale patologia, è la discinesia, che può apparire entro pochi anni dall'uso del farmaco.

Molti aspetti riguardo le vie che possano generare tale effetto sono ancora oscuri, ma un ruolo potrebbe essere attribuito alla connessione striato-talamo cerebellare e a una sua iperattivazione¹⁰⁴.

Inoltre, il cervelletto stesso in seguito agli interventi di stimolazione profonda del nucleo subtalamico e del globo pallido per alleviare la discinesia, subisce una rimodulazione in negativo della propria attività metabolica¹⁰⁵.

A rimarcare come sia possibile un ruolo di accentuazione del cervelletto sulla discinesia, uno studio ha testato l'effetto della stimolazione magnetica transcranica sul cervelletto laterale: già solo una prima sessione di trattamento, era netto il miglioramento sintomatico discinetico nei pazienti, con risultati che si sono estesi, per sessioni che durassero 2 settimane e si estendessero bilateralmente, anche per quattro settimane consecutive¹⁰⁶.

Come già accennato precedentemente, il cervelletto non ha ruoli unicamente nell'ambito motorio ma anche cognitivi. Il cervelletto non è, naturalmente, l'unica area neurale coinvolta nella genesi dei sintomi non-motori, in quanto, allo sviluppo di questi, è riscontrabile la presenza di importante ipometabolismo, tramite rilevazioni PET-FDG, delle regioni prefrontali, parietali e meso-limbiche¹⁰⁷.

In realtà, è possibile che esistano delle alterazioni non solo metaboliche, ma anche anatomiche e macroscopiche: grazie alla morfometrica *voxel-based*, si sono potute evidenziare delle aree cerebellari ridotte in volume, in pazienti che ancora non erano progredite a Parkinson demenza, ma che presentavano già un certo grado di Mild Cognitive Impairment¹⁰⁸.

Sempre nell'ambito di sintomi sensitivi, l'olfatto è un dominio non cognitivo che spesso, già agli esordi della patologia, può subire una riduzione di acuità. Tradizionalmente l'olfatto non è collegato, in apparenza, al cervelletto, ma alcuni studi hanno sottolineato come vi possa essere una correlazione tra una perdita di sostanza bianca cerebellare in corso di malattia di Parkinson e la perdita di questo senso⁸⁷, oltre a un'attivazione

metabolica che si è resa evidente durante i test che valutino l'olfatto in pazienti anche senza una patologia neurologica a carico proprio¹⁰⁹⁸⁸.

Da quanto detto sopra, appare evidente come sia possibile, attraverso la normalizzazione della funzione metabolica cerebellare, tentare una riduzione dei sintomi del morbo di Parkinson.

Come è stato già accennato, la stimolazione del nucleo subtalamico e del globo pallido possono attenuare l'attivazione cerebellare¹⁰⁵, così come il solo trattamento con L-Dopa è in grado di agire con lo stesso effetto sul circuito cerebello-talamo-corticale: l'effetto clinico è una riduzione del tremore.

La stimolazione transcranica magnetica, a cui si è fatto riferimento in precedenza riguardo alla discinesia, è un ulteriore presidio terapeutico che ha dimostrato una buona efficacia¹⁰⁶.

È però da notare come le evidenze sopra riportate non siano in grado di fornire risposte terapeutiche per sintomi primari del Parkinson, in quanto il tremore non è più considerato tale alla luce delle recenti linee guida diagnostiche²² e la discinesia è un effetto secondario derivante dall'uso della L-Dopa per anni⁸⁸.

Alcuni autori, in conclusione, propongono come il cervelletto sia alla base di due cambiamenti nel morbo di Parkinson: uno compensatorio e uno patologico. Questi ultimi deriverebbero da una degenerazione a carico delle vie dopaminergiche, dal trattamento dopaminergico stesso e da anomali impulsi dal nucleo subtalamico, potendo sortire diversi effetti per la genesi e lo sviluppo di diversi sintomi¹¹⁰.

L'effetto compensatorio, al contrario, potrebbe agire positivamente sia sui sintomi motori che non-motori: nelle fasi di malattia lieve-moderata, il reclutamento della via cerebello-talamo-corticale correla positivamente con la gravità dei segni e dei sintomi. È altrettanto probabile che tale effetto, con l'avanzare dell'età, vada via via scemando con l'avanzare e il peggiorare della malattia¹¹¹¹¹²⁸⁸.

7. CONCLUSIONE

In conclusione il presente studio ci ha permesso non tanto di evidenziare i correlati metabolici della riserva cognitiva quanto di dimostrare gli effetti dell'arricchimento intellettuale sui pazienti PD de novo e sulla loro capacità di percepire precocemente l'insorgenza dei sintomi.

È emerso inoltre un chiaro ruolo compensatorio del cervelletto che è di interesse per la fisiopatologia della malattia di Parkinson. In particolare, l'identificazione dei correlati funzionali (metabolici e dopaminergici) dell'arricchimento intellettuale nel PD pone le basi per l'individuazione di target da considerarsi in futuri programmi di riabilitazione cognitiva nel PD.

8. ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

CRIq: Cognitive Reserve Index questionnaire

FOV: Field of View

MCI: Mild Cognitive Impairment

MMSE: Mini-Mental State Examination

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

PET: Tomografia a emissioni di positroni

PD: *Parkinson's Disease*

SBR: Specific Binding Ratio

SPECT: Tomografia a emissione di fotone singolo

SPM: Statistical Parametric Mapping

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

18-FDG: 18-Fluoro-Desossi-Glucosio

9. FIGURE E TABELLE

Figura 1

Relazione tra la Riserva Cognitiva e il difetto presinaptico dopaminergico

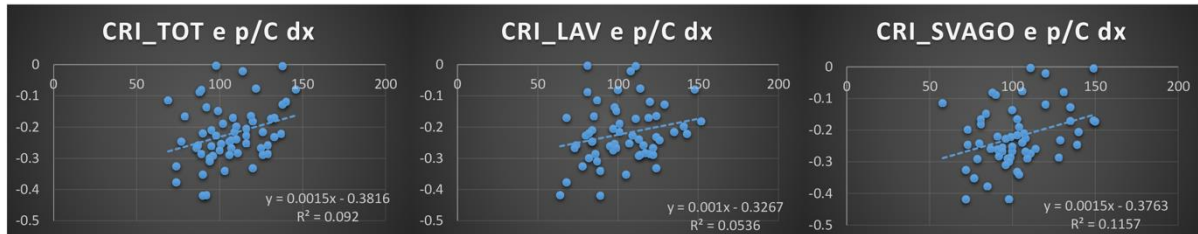


Figura 1: sull'asse delle X di ogni grafico è rappresentato lo score della Riserva Cognitiva secondo il CRIq; sull'asse delle Y è rappresentato lo z-score dell'SBR. La figura 1 illustra l'inaspettata correlazione diretta tra riserva cognitiva (rispettivamente, totale, lavorativa e di svago), SBR (più rilevante nell'emisfero destro) e nel putamen. Da notare che non è stata evidenziata nessuna correlazione di rilievo tra la riserva cognitiva sulla scolarità e la funzione cognitiva.

Figura 2

Relationship between Cognitive reserve and Presynaptic Dopaminergic Deficit (MAH and LAH)

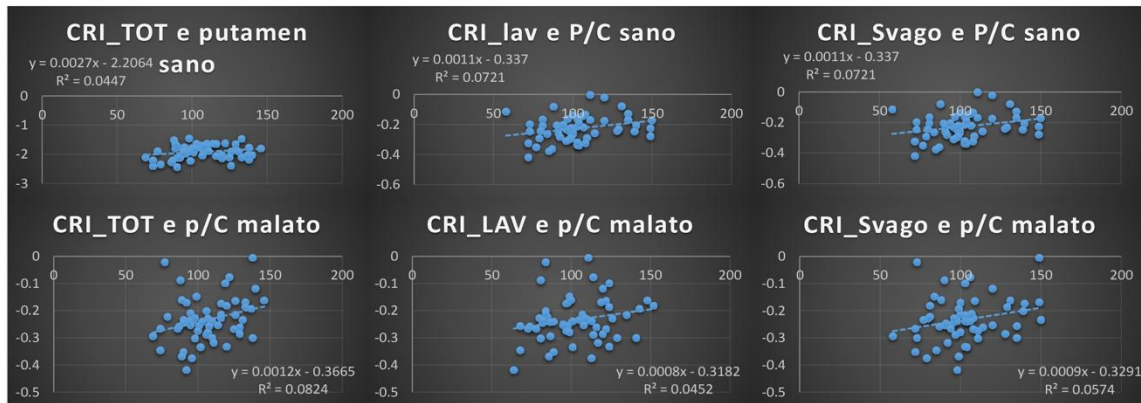


Figura 2: ancora una volta sull'asse delle X sono rappresentati gli score di CRIq; sull'asse delle Y lo z-score dell'SBR. La prevalenza della correlazione nell'emisfero destro potrebbe essere la conseguenza del coinvolgimento prevalente dell'emisfero sinistro nei pazienti con Parkinson de novo; se questo fosse il caso, capovolgendo l'emisfero meno affetto sul lato destro si evidenzerebbe la prevalenza a destra della correlazione suddetta. Gli indici di correlazione generalmente peggiorano quando si capovolgono gli emisferi, conseguendone che la correlazione più alta era stata raggiunta con l'emisfero

Figura 3: correlazione inversa tra CR e metabolismo cerebrale

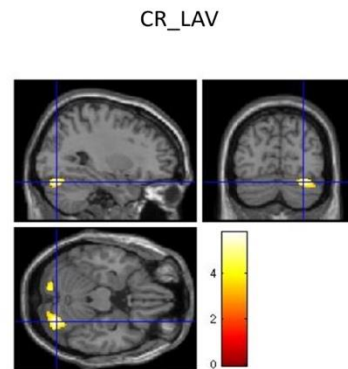


Figure 3: è stata evidenziata una correlazione inversa tra il metabolismo cerebellare di entrambi gli emisferi e gli score delle riserve cognitive (principalmente tra quello totale e quello occupazionale).

Figura 4: correlazione diretta tra la CR e il metabolism cerebrale

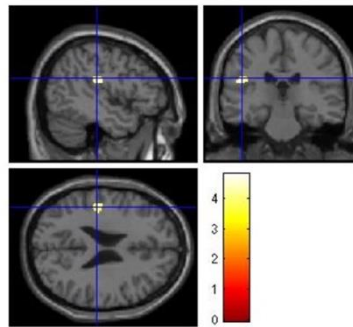
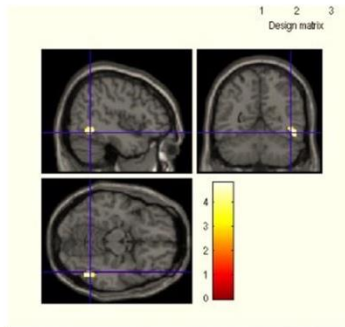


Figura 4

Figura 5: analisi post-hoc sulla correlazione tra metabolismo cerebrale e funzione dopaminergica

Correlazione diretta tra metabolismo cerebrale e SBR-average Putamen



Correlazione inversa tra metabolismo cerebrale e SBR-average Putamen

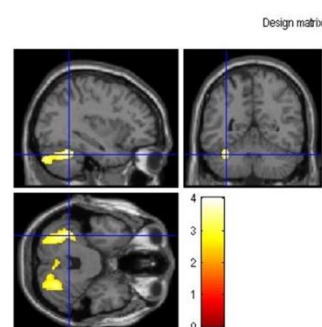


Figura 1: è stata evidenziata una correlazione diretta tra l'SBR e il metabolismo cerebrale nella corteccia occipitale sinistra, mentre è stata rilevato un metabolismo inverso tra il metabolismo cerebrale e cerebellare in entrambi gli emisferi.

TABELLA 1: CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Caratteristiche	Pazienti con PD = 62
Età, aa	70 ± 8,8
Sesso	
Femmine	25
Maschi	37
Lateralità	
Destro	36
Sinistro	20
Scolarità	12,1 ± 4,7
UPDRS III	20 ± 9,9
Durata di malattia, aa	3,83 ± 5,05
RBD	
Sì	26
No	36
Olfatto	
Normale	19
Anormale	38
Costipazione	
Sì	29
No	33
MMSE	28 ± 1,9
Ipotensione	
Sì	10
No	51

Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti presi in esame.

TABELLA 2: CRI DEI PAZIENTI RACCOLTI SECONDO I CRITERI DEL QUESTIONARIO CRI_q

	CRI Lavoro	CRI Svago	CRI Totale
n. Pazienti con CRI:			
Basso (≤ 70)	3	1	1
Medio-basso (71-84)	12	10	5
Medio (85-114)	27	37	33
Medio-alto (115-130)	14	6	14

Tabella 2: CRI dei pazienti raccolti secondo i criteri del questionario CRI_q⁸². I pazienti sono stati divisi in cinque livelli differenti (basso, medio-basso, medio, medio-alto ed alto). Sono stati presi in considerazione gli score di riserva cognitiva per lavoro, svago e il totale degli stessi.

Nonostante la prosa e la scrittura non siano il mio punto di forza, non posso esimermi dall'utilizzare questa pagina per esprimere pochi, ma sentiti, ringraziamenti ad alcune persone.

Il primissimo ringraziamento va a chi mi ha dato la possibilità di scrivere questa tesi e di partecipare a questo estremamente affascinante studio, ovvero alla Professoressa Morbelli, e alla sua estrema disponibilità oltre che al suo immancabile aiuto ad ogni mia richiesta. Alla stessa maniera vorrei ringraziare tutti suoi collaboratori e il Professor Nobili, insostituibile aiuto per la raccolta dei dati CRIq.

Un ringraziamento enorme va alla mia famiglia in senso "stretto", e quindi a mia Mamma e mio Papà, i quali mi hanno sempre incoraggiato a scegliere per la mia vita il percorso che più mi piacesse e mai li ringrazierò abbastanza per questo.

Allo stesso modo, voglio ringraziare tre fantastiche persone, i miei compagni di viaggio, i miei amici più fidati: Lollo, Tommi, Guia, non potrei desiderare fratelli migliori.

A Erica, il mio supporto più grande, che mi è stata accanto pedissequamente e che non ha mai smesso di darmi coraggio e di consigliarmi nel migliore dei modi. Incontrarti è stata la fortuna più grande che potesse capitarmi.

Per ultimi, ma non ultimi, un ringraziamento va ai miei Nonni. Vedere oggi presenti il nonno Laurent e la Nonna Miri è motivo di orgoglio indescrivibile. E anche se non siete presenti oggi, Nonna Carla e Nonno Nino, io continuo a sentirvi vicini, anche in questo momento, con me. Sarete per sempre nel mio cuore.

9 BIBLIOGRAFIA

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2015;386(9996):896-912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3
2. Grasso Giovanni. *Sistema Nervoso Centrale, Testo Atlante Di Anatomia per Lo Studente*. I. Piccin
3. Zhang Z-X, Román GC. Worldwide Occurrence of Parkinson's Disease: An Updated Review. *Neuroepidemiology*. 1993;12(4):195-208. doi:10.1159/000110318
4. Moghal S, Rajput AH, D'Arcy C, Rajput R. Prevalence of Movement Disorders in Elderly Community Residents. *Neuroepidemiology*. 1994;13(4):175-178. doi:10.1159/000110376
5. Kouli A, Torsney K, Kuan W-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: ; 2018:3-26. doi:10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1
6. Allan H., Klein. *Adam's and Victor's Principles of Neurology*. 10th ed.; 2014.
7. Ritz B, Lee P-C, Lassen CF, Arah OA. Parkinson disease and smoking revisited. *Neurology*. 2014;83(16):1396-1402. doi:10.1212/WNL.0000000000000879
8. Cipriani S, Chen X, Schwarzschild MA. Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. *Biomark Med*. 2010;4(5):701-712. doi:10.2217/bmm.10.94
9. Stoker TB, Greenland JC, eds. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Codon Publications; 2018. Accessed May 30, 2020.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536721/>

10. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science*. 1997;276(5321):2045-2047. doi:10.1126/science.276.5321.2045
11. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2014;46(9):989-993. doi:10.1038/ng.3043
12. Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1150-1157. doi:10.1016/S1474-4422(09)70238-8
13. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*. 2013;136(8):2419-2431. doi:10.1093/brain/awt192
14. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211. doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9
15. Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ. α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature*. 2011;477(7362):107-110. doi:10.1038/nature10324
16. Luth ES, Stavrovskaya IG, Bartels T, Kristal BS, Selkoe DJ. Soluble, Prefibrillar α -Synuclein Oligomers Promote Complex I-dependent, Ca²⁺-induced Mitochondrial Dysfunction. *J Biol Chem*. 2014;289(31):21490-21507. doi:10.1074/jbc.M113.545749
17. McNaught KStP, Jenner P. Proteasomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2001;297(3):191-194. doi:10.1016/S0304-3940(00)01701-8

18. McNaught KStP, Belizaire R, Jenner P, Olanow CW, Isacson O. Selective loss of 20S proteasome α -subunits in the substantia nigra pars compacta in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2002;326(3):155-158. doi:10.1016/S0304-3940(02)00296-3
19. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*. 1988;38(8):1285-1291. doi:10.1212/wnl.38.8.1285
20. Wu DC, Jackson-Lewis V, Vila M, et al. Blockade of Microglial Activation Is Neuroprotective in the 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine Mouse Model of Parkinson Disease. *J Neurosci*. 2002;22(5):1763-1771. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-05-01763.2002
21. Fazio, Loeb. *Neurologia Di Fazio-Loeb*. Vol I. IV. SEU
22. Overview | Parkinson's disease in adults | Guidance | NICE. Accessed June 7, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>
23. The incidence and prevalence of Parkinson's in the UK report | Parkinson's UK. Accessed June 7, 2020. <https://www.parkinsons.org.uk/professionals/resources/incidence-and-prevalence-parkinsons-uk-report>
24. Cartabellotta A, Berti F, Patti AL, Quintana S, Eleopra R. Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia. *Best Pract*. 2018;10(4):5.
25. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med*. 2016;16(4):371-375. doi:10.7861/clinmedicine.16-4-371
26. Righini A, Antonini A, Ferrarini M, et al. Thin Section MR Study of the Basal Ganglia in the Differential Diagnosis Between Striatonigral Degeneration and Parkinson Disease. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(2):266-271.

27. Paviour D, Price SL, Stevens JM, Lees A, Fox N. Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2005;64:675-679. doi:10.1212/01.WNL.0000151854.85743.C7
28. Schocke MFH, Seppi K, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology*. 2002;58(4):575-580. doi:10.1212/wnl.58.4.575
29. Politis M. Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(12):708-722. doi:10.1038/nrneurol.2014.205
30. Jennings DL, Seibyl JP, Oakes D, Eberly S, Murphy J, Marek K. (123I) β -CIT and Single-Photon Emission Computed Tomographic Imaging vs Clinical Evaluation in Parkinsonian Syndrome: Unmasking an Early Diagnosis. *Arch Neurol*. 2004;61(8):1224-1229. doi:10.1001/archneur.61.8.1224
31. Tang CC, Poston KL, Eckert T, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):149-158. doi:10.1016/S1474-4422(10)70002-8
32. M. Matarazzo, S. Michelini, D. Callejo Crespo. *Manuale CTO Di Neurologia e Neurochirurgia*. Gruppo CTO; 2019.
33. Morbelli S, Pernecky R, Drzezga A, et al. Metabolic networks underlying cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease: a European Alzheimer disease consortium project. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2013;54(6):894-902. doi:10.2967/jnumed.112.113928
34. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *The Lancet*. 2006;367(9518):1262-1270. doi:10.1016/S0140-6736(06)68542-5
35. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412-2414. doi:10.1212/wnl.43.11.2412-a

36. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2011;7(3):270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
37. Ritchie K. Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004;6(4):401-408.
38. Farias ST, Cahn-Weiner DA, Harvey DJ, et al. Longitudinal Changes in Memory and Executive Functioning are Associated with Longitudinal Change in Instrumental Activities of Daily Living in older adults. *Clin Neuropsychol.* 2009;23(3):446-461. doi:10.1080/13854040802360558
39. Geslani DM, Tierney MC, Herrmann N, Szalai JP. Mild Cognitive Impairment: An Operational Definition and Its Conversion Rate to Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;19(5-6):383-389. doi:10.1159/000084709
40. De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging.* 2001;22(4):529-539. doi:10.1016/s0197-4580(01)00230-5
41. Weil RS, Costantini AA, Schrag AE. Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease—What Is It? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(4). doi:10.1007/s11910-018-0823-9
42. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology.* 2010;75(12):1062-1069. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e
43. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2005;65(8):1239-1245. doi:10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95

44. Cholerton BA, Zabetian CP, Wan JY, et al. Evaluation of mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2014;29(6):756-764. doi:10.1002/mds.25875
45. Anang JBM, Nomura T, Romenets SR, Nakashima K, Gagnon J-F, Postuma RB. Dementia Predictors in Parkinson Disease: A Validation Study. *J Park Dis.* 2017;7(1):159-162. doi:10.3233/JPD-160925
46. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(11):1258-1264. doi:10.1136/jnnp-2013-305277
47. González-Redondo R, García-García D, Clavero P, et al. Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: a two-step process. *Brain J Neurol.* 2014;137(Pt 8):2356-2367. doi:10.1093/brain/awu159
48. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2012;27(3):349-356. doi:10.1002/mds.24893
49. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology.* 2009;73(21):1738-1745. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c34b47
50. Weintraub D, Chahine LM, Hawkins KA, et al. Cognition and the course of prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2017;32(11):1640-1645. doi:10.1002/mds.27189
51. Darweesh SKL, Wolters FJ, Postuma RB, et al. Association Between Poor Cognitive Functioning and Risk of Incident Parkinsonism: The Rotterdam Study. *JAMA Neurol.* 2017;74(12):1431-1438. doi:10.1001/jamaneurol.2017.2248
52. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers*

Dement J Alzheimers Assoc. Published online September 14, 2018.

doi:10.1016/j.jalz.2018.07.219

53. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology*. 2003;60(12):1909-1915. doi:10.1212/01.wnl.0000069923.64550.9f

54. Pernecky R, Kempermann G, Korczyn AD, et al. Translational research on reserve against neurodegenerative disease: consensus report of the International Conference on Cognitive Reserve in the Dementias and the Alzheimer's Association Reserve, Resilience and Protective Factors Professional Interest Area working groups. *BMC Med*. 2019;17(1):47. doi:10.1186/s12916-019-1283-z

55. Li G, Shen YC, Chen CH, Zhau YW, Li SR, Lu M. A three-year follow-up study of age-related dementia in an urban area of Beijing. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;83(2):99-104. doi:10.1111/j.1600-0447.1991.tb07373.x

56. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*. 1995;45(6):1161-1168. doi:10.1212/wnl.45.6.1161

57. Ikram MA, Fornage M, Smith AV, et al. Common variants at 6q22 and 17q21 are associated with intracranial volume. *Nat Genet*. 2012;44(5):539-544. doi:10.1038/ng.2245

58. Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. 2018;360(6395). doi:10.1126/science.aap8757

59. Okbay A, Beauchamp JP, Fontana MA, et al. Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. *Nature*. 2016;533(7604):539-542. doi:10.1038/nature17671

60. Morbelli S, Nobili F. Cognitive reserve and clinical expression of Alzheimer's

disease: evidence and implications for brain PET imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4(3):239-247.

61. Springer MV, McIntosh AR, Winocur G, Grady CL. The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology*. 2005;19(2):181-192. doi:10.1037/0894-4105.19.2.181

62. Magistretti PJ, Pellerin L. Astrocytes Couple Synaptic Activity to Glucose Utilization in the Brain. *News Physiol Sci Int J Physiol Prod Jointly Int Union Physiol Sci Am Physiol Soc*. 1999;14:177-182. doi:10.1152/physiologyonline.1999.14.5.177

63. Lee DS, Kang H, Kim H, et al. Metabolic connectivity by interregional correlation analysis using statistical parametric mapping (SPM) and FDG brain PET; methodological development and patterns of metabolic connectivity in adults. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(9):1681-1691. doi:10.1007/s00259-008-0808-z

64. Kowal SL, Dall TM, Chakrabarti R, Storm MV, Jain A. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2013;28(3):311-318. doi:10.1002/mds.25292

65. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008;23(6):837-844. doi:10.1002/mds.21956

66. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2010;20(3):633-639. doi:10.1111/j.1750-3639.2009.00369.x

67. Bohnen JLB, Müller MLTM, Haugen J, Bohnen NI. Mentally stimulating activities associate with better cognitive performance in Parkinson disease. *J Neural Transm Vienna Austria 1996*. 2017;124(10):1205-1212. doi:10.1007/s00702-017-1761-4

68. Kalbe E, Aarsland D, Folkerts A-K. Cognitive Interventions in Parkinson's

Disease: Where We Want to Go within 20 Years. *J Park Dis.* 8(Suppl 1):S107-S113.
doi:10.3233/JPD-181473

69. Rocher AB, Chapon F, Blaizot X, Baron J-C, Chavoix C. Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons. *NeuroImage.* 2003;20(3):1894-1898.
doi:10.1016/j.neuroimage.2003.07.002

70. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borcht T, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(12):2103-2110. doi:10.1007/s00259-009-1264-0

71. Spanaki MV, Siegel H, Kopylev L, et al. The effect of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) on cerebral blood flow and metabolism. *Neurology.* 1999;53(7):1518-1522.
doi:10.1212/wnl.53.7.1518

72. Morbelli S, Rodriguez G, Mignone A, et al. The need of appropriate brain SPECT templates for SPM comparisons. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of.* 2008;52(1):89-98.

73. Booij J, Knol RJJ. SPECT imaging of the dopaminergic system in (premotor) Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13 Suppl 3:S425-428.
doi:10.1016/S1353-8020(08)70042-7

74. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Published online May 9, 2020. doi:10.1007/s00259-020-04817-8

75. Marshall VL, Reininger CB, Marquardt M, et al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [123I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2009;24(4):500-508.
doi:10.1002/mds.22108

76. Laruelle M, Wallace E, Seibyl JP, et al. Graphical, kinetic, and equilibrium analyses of in vivo [123I] beta-CIT binding to dopamine transporters in healthy human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 1994;14(6):982-994. doi:10.1038/jcbfm.1994.131
77. Arnaldi D, Campus C, Ferrara M, et al. What predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease? *Neurobiol Aging*. 2012;33(6):1127.e11-20. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.028
78. Booij J, Dubroff J, Pryma D, et al. Diagnostic Performance of the Visual Reading of 123I-Ioflupane SPECT Images With or Without Quantification in Patients With Movement Disorders or Dementia. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2017;58(11):1821-1826. doi:10.2967/jnumed.116.189266
79. Neuroimaging del sistema dopaminergico. In: *Wikipedia*. ; 2019. Accessed June 8, 2020. https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Neuroimaging_del_sistema_dopaminergico&oldid=109458123
80. Djang DSW, Janssen MJR, Bohnen N, et al. SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with 123I-ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2012;53(1):154-163. doi:10.2967/jnumed.111.100784
81. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015;30(12):1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
82. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24(3):218-226. doi:10.3275/7800
83. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet Lond Engl*.

1991;337(8738):403-406. doi:10.1016/0140-6736(91)91175-t

84. Middleton FA, Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2001;21(2):700-712.

85. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;31(2-3):236-250. doi:10.1016/s0165-0173(99)00040-5

86. Ichinohe N, Mori F, Shoumura K. A di-synaptic projection from the lateral cerebellar nucleus to the laterodorsal part of the striatum via the central lateral nucleus of the thalamus in the rat. *Brain Res*. 2000;880(1-2):191-197. doi:10.1016/s0006-8993(00)02744-x

87. Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(18):8452-8456. doi:10.1073/pnas.1000496107

88. Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. 2013;136(Pt 3):696-709. doi:10.1093/brain/aws360

89. Solano SM, Miller DW, Augood SJ, Young AB, Penney JB. Expression of alpha-synuclein, parkin, and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 mRNA in human brain: genes associated with familial Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2000;47(2):201-210.

90. Borghammer P, Østergaard K, Cumming P, et al. A deformation-based morphometry study of patients with early-stage Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17(2):314-320. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02807.x

91. Zhang K, Yu C, Zhang Y, et al. Voxel-based analysis of diffusion tensor indices in the brain in patients with Parkinson's disease. *Eur J Radiol*. 2011;77(2):269-273. doi:10.1016/j.ejrad.2009.07.032

92. Wu T, Wang L, Hallett M, Li K, Chan P. Neural correlates of bimanual anti-phase and in-phase movements in Parkinson's disease. *Brain*. 2010;133(8):2394-2409. doi:10.1093/brain/awq151
93. Bédard P, Sanes JN. On a basal ganglia role in learning and rehearsing visual-motor associations. *NeuroImage*. 2009;47(4):1701-1710. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.050
94. Tanji J, Hoshi E. Behavioral planning in the prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(2):164-170. doi:10.1016/s0959-4388(00)00192-6
95. Dreher J-C, Grafman J. The roles of the cerebellum and basal ganglia in timing and error prediction. *Eur J Neurosci*. 2002;16(8):1609-1619. doi:10.1046/j.1460-9568.2002.02212.x
96. Lee CS, Samii A, Sossi V, et al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2000;47(4):493-503.
97. Grafton ST, Turner RS, Desmurget M, et al. Normalizing motor-related brain activity: subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;66(8):1192-1199. doi:10.1212/01.wnl.0000214237.58321.c3
98. Zaidel A, Arkadir D, Israel Z, Bergman H. Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(4):387-393. doi:10.1097/WCO.0b013e32832d9d67
99. Lenz FA, Normand SL, Kwan HC, et al. Statistical prediction of the optimal site for thalamotomy in parkinsonian tremor. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 1995;10(3):318-328. doi:10.1002/mds.870100315
100. Fukuda M, Barnes A, Simon ES, et al. Thalamic stimulation for parkinsonian tremor: correlation between regional cerebral blood flow and physiological tremor characteristics. *NeuroImage*. 2004;21(2):608-615.

doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.068

101. Nagaoka T, Katayama Y, Kano T, et al. Changes in glucose metabolism in cerebral cortex and cerebellum correlate with tremor and rigidity control by subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc.* 2007;10(3):206-215. doi:10.1111/j.1525-1403.2007.00110.x
102. Helmich RC, Janssen MJR, Oyen WJG, Bloem BR, Toni I. Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor. *Ann Neurol.* 2011;69(2):269-281. doi:10.1002/ana.22361
103. Gilman S, Koeppe RA, Nan B, et al. Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes. *Neurology.* 2010;74(18):1416-1423. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dc1a55
104. Lozano AM, Lang AE, Levy R, Hutchison W, Dostrovsky J. Neuronal recordings in Parkinson's disease patients with dyskinesias induced by apomorphine. *Ann Neurol.* 2000;47(4 Suppl 1):S141-146.
105. Payoux P, Remy P, Miloudi M, et al. Contrasting changes in cortical activation induced by acute high-frequency stimulation within the globus pallidus in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(2):235-243. doi:10.1038/jcbfm.2008.107
106. Koch G, Brusa L, Carrillo F, et al. Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology.* 2009;73(2):113-119. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ad5387
107. Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, et al. Cognitive- and motor-related regions in Parkinson's disease: FDOPA and FDG PET studies. *NeuroImage.* 2004;22(2):553-561. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.01.030
108. Nishio Y, Hirayama K, Takeda A, et al. Corticolimbic gray matter loss in

Parkinson's disease without dementia. *Eur J Neurol.* 2010;17(8):1090-1097.
doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02980.x

109. Qureshy A, Kawashima R, Imran MB, et al. Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *J Neurophysiol.* 2000;84(3):1656-1666.
doi:10.1152/jn.2000.84.3.1656

110. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Arch Neurol.* 2005;62(3):378-382.
doi:10.1001/archneur.62.3.378

111. Jankovic J. Progression of Parkinson disease: are we making progress in charting the course? *Arch Neurol.* 2005;62(3):351-352. doi:10.1001/archneur.62.3.351

112. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology.* 1992;42(7):1328-1335.
doi:10.1212/wnl.42.7.1328

