



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

**Relazione tra la scintigrafia cardiaca con
MIBG e i sintomi non motori nei pazienti con
malattia di Parkinson**

Relatrice

Prof.ssa Silvia Daniela Morbelli

Candidato

Luca Sofia

Correlatore

Dott. Francesco Lanfranchi

anno accademico 2021/2022

Indice

1	Introduzione	2
1.1	Epidemiologia della malattia di Parkinson	2
1.2	Clinica e criteri diagnostici della malattia di Parkinson	3
1.2.1	Presentazione clinica	3
1.2.2	Criteri diagnostici	6
1.3	Non-motor e pre-motor Parkinson's disease.....	9
1.4	La medicina nucleare nel supporto alla diagnosi della malattia di Parkinson	17
1.4.1	DaT SPECT	19
1.4.2	FDG PET	22
1.4.3	MIBG cardiaca	25
2	Studio Sperimentale: Relazione tra 123I-MIBG e sintomi non motori nei pazienti con malattia di Parkinson	30
2.1	Background	30
2.2	Scopo dello studio.....	31
2.3	Pazienti e metodi.....	32
2.3.1	Pazienti	32
2.3.2	Metodi.....	33
2.3.2.1	NMSS	33
2.3.2.2	MIBG cardiaca	34
2.3.2.3	Valutazione clinica	36
2.3.2.4	Analisi statistica	37
2.4	Risultati	38
2.5	Discussione	43
2.6	Conclusioni	46
	Bibliografia.....	47

1 Introduzione

1.1 Epidemiologia della malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson (*Parkinson's disease*, PD) è la seconda più comune patologia neurodegenerativa dopo la demenza di Alzheimer. La prevalenza della malattia nei paesi industrializzati è stimata intorno allo 0,3% della popolazione generale e circa l'1% dei soggetti di età superiore ai 60 anni. Il riscontro prima dei 50 anni è raro e la prevalenza aumenta con l'età, raggiungendo il 4% nei soggetti con più di 80 anni. L'incidenza riportata è di 10-20 casi/100000 individui l'anno (de Lau and Breteler, 2006; Balestrino and Schapira, 2020). Il rischio di sviluppare la malattia è più elevato negli individui di sesso maschile, suggerendo un possibile effetto neuroprotettivo da parte degli estrogeni (de Lau and Breteler, 2006; Cerri, Mus and Blandini, 2019).

Circa il 90% dei casi di malattia di Parkinson risulta essere sporadico, derivando probabilmente da un'interazione tra fattori ambientali e suscettibilità genetica, mentre solo una piccola percentuale di casi presenta un'eziologia legata a mutazioni monogeniche. Per quanto riguarda i fattori di rischio ambientali, è stata dimostrata un'associazione tra l'esposizione ad alcuni pesticidi e il rischio di sviluppo della malattia di Parkinson; inoltre, diversi studi hanno dimostrato una riduzione del rischio nei pazienti fumatori e nei soggetti che assumono caffeina (de Lau and Breteler, 2006; Ascherio and Schwarzschild, 2016; Balestrino and Schapira, 2020).

La malattia è associata ad una riduzione dell'aspettativa di vita e ad un elevato carico di disabilità nelle fasi più avanzate (Poewe, 2006; Balestrino and Schapira, 2020).

Dal punto di vista fisiopatologico, alla base della malattia di Parkinson vi è la degenerazione dei neuroni dopaminergici della *pars compacta* della *substantia nigra*. In

queste cellule l' α -sinucleina va incontro a *misfolding*, diviene insolubile e, insieme all'ubiquitina, si accumula sotto forma di inclusi intracellulari definiti corpi di Lewy, che danneggiano la cellula e le sue funzioni determinando morte cellulare. L' α -sinucleina tende a diffondersi attraverso i neuroni secondo un tipico *pathway*, che origina primariamente a livello del nucleo motorio dorsale, del nucleo del glossofaringeo e del vago, per poi estendersi al tronco encefalico e, negli stadi finali, alla corteccia. La progressione topografica delle lesioni può essere usata per stadiare il processo patologico (Braak *et al.*, 2003). Nuovi dati suggeriscono che gli inclusi di α -sinucleina potrebbero originare a livello dei gangli del sistema nervoso enterico.

Una diagnosi precoce di questa patologia è di fondamentale importanza, considerando che mediamente, al momento della diagnosi, i pazienti hanno già perso una quota sostanziale di neuroni dopaminergici, circa il 60% (Kalia and Lang, 2015; Balestrino and Schapira, 2020).

1.2 Clinica e criteri diagnostici della malattia di Parkinson

1.2.1 Presentazione clinica

La malattia di Parkinson presenta delle manifestazioni cliniche estremamente eterogenee. I sintomi motori sono tra le manifestazioni più evidenti, ma vi sono numerose manifestazioni non motorie che influenzano pesantemente la qualità di vita dei soggetti affetti (Bloem, Okun and Klein, 2021).

I classici sintomi motori parkinsoniani sono tremore, bradicinesia e rigidità, e possono accompagnarsi ad altre manifestazioni come alterazioni posturali e della marcia. La

valutazione della gravità della sintomatologia viene effettuata tramite la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) (Goetz *et al.*, 2008). La sintomatologia si presenta solitamente in maniera asimmetrica, almeno nelle fasi iniziali, per poi divenire generalizzata durante il decorso della malattia. L'estensione della sintomatologia viene stadiata tramite la classificazione di Hoehn e Yahr (Goetz *et al.*, 2004). In base alla presentazione clinica preponderante, si distinguono una forma tremorigena e una forma acinetico-rigida, meno frequente e caratterizzata da una prognosi peggiore (Kalia and Lang, 2015).

Il tremore è uno dei sintomi più comuni e riconoscibili del Parkinson. Si presenta a riposo, con una frequenza tra i 4 e i 6 Hz e scompare durante i movimenti volontari. Interessa principalmente le porzioni distali degli arti superiori, in maniera asimmetrica. Il tremore distale della mano è descritto come “contare monete” o “*pill-rolling*”, in quanto caratterizzato da movimenti di adduzione-abduzione del pollice e flessione-estensione delle altre dita. Raramente vi è interessamento del capo, se non a livello di labbra e mandibola. Sono comuni anche tremori posturali, spesso nelle fasi iniziali della malattia (Jankovic, 2008; Fazio, Loeb and Seitun, 2019).

La bradicinesia è la manifestazione cardine della malattia. È una condizione caratterizzata da lentezza nell'inizio dei movimenti volontari e da una riduzione di velocità e ampiezza nell'esecuzione di movimenti ripetitivi. Rappresenta una difficoltà nel planning, nell'inizio e nell'esecuzione dei movimenti volontari e nell'esecuzione di compiti sequenziali e simultanei. La valutazione clinica di questa componente può essere effettuata tramite test che esaminano l'esecuzione di movimenti rapidi, ripetitivi e alternati, quali il finger tapping e la prono-supinazione della mano (Jankovic, 2008). La riduzione globale della motilità, definita acinesia, interessa anche i movimenti involontari consensuali, come ad

esempio le sincinesie pendolari degli arti superiori durante la marcia e i movimenti delle mani durante la conversazione (Fazio, Loeb and Seitun, 2019).

La rigidità è determinata da ipertono muscolare percepito dal paziente stesso e valutabile dall'esaminatore come un'aumentata resistenza al movimento passivo, che interessa gruppi muscolari antagonisti. Tipico della malattia di Parkinson è il fenomeno della ruota dentata o della troclea, che consiste nell'apprezzamento, durante la mobilizzazione passiva, di scatti legati a cedimenti dell'ipertonia muscolare. Questo fenomeno sembra essere legato alla sovrapposizione dell'ipertonia e di un tremore d'azione subclinico (Jankovic, 2008; Fazio, Loeb and Seitun, 2019).

La rigidità si manifesta clinicamente anche con le tipiche alterazioni posturali parkinsoniane. La prevalenza della rigidità nei muscoli flessori e adduttori determina l'atteggiamento camptocormico del soggetto parkinsoniano, caratterizzato da tronco e capo in lieve flessione, spalle anteposte, arti superiori addotti e avambracci semiflessi ed intraruotati; gli arti inferiori sono in adduzione, con cosce e gambe in lieve flessione e piedi in iniziale varismo. La prevalenza unilaterale della rigidità può determinare la "sindrome di Pisa", un'inclinazione laterale sul piano frontale (Jankovic, 2008; Fazio, Loeb and Seitun, 2019).

Tra i disturbi più disabilitanti vi sono le alterazioni della marcia, rappresentate soprattutto dal "*freezing of gait*", che è un'esitazione improvvisa e transitoria, che determina un blocco della marcia. Il soggetto tende a presentare questo quadro in alcuni momenti specifici della deambulazione, quali l'avvio della marcia e i tentativi di cambio di direzione. Il *freezing of gait* è un fenomeno specifico del Parkinson, ma non sempre presente (Jankovic, 2008). Nelle fasi più avanzate della malattia, l'atteggiamento in flessione del tronco determina una tendenza all'anteropulsione, con progressiva

accelerazione dell'andatura, “come se il soggetto inseguisse il proprio centro di gravità” (Fazio, Loeb and Seitun, 2019), fenomeno noto come festinazione.

Altre alterazioni tipiche dei soggetti affetti da malattia di Parkinson sono l'ipo-amimia, con perdita della mimica facciale spontanea, voce ipofonica e alterazioni della scrittura, tra cui la tipica micrografia.

I sintomi non motori includono disfunzione olfattoria, deficit cognitivi, sintomi psichiatrici, disturbi del sonno e alterazioni del sistema nervoso autonomo. Questi sintomi sono frequentemente presenti ancor prima dell'esordio dei sintomi motori (Kalia and Lang, 2015). I sintomi non motori sono generalmente riportati dai pazienti e clinicamente obiettivati con minor frequenza, ma hanno un impatto molto rilevante sulla qualità di vita dei soggetti affetti (Poewe, 2008; Pfeiffer, 2016; Balestrino and Schapira, 2020).

1.2.2 Criteri diagnostici

La diagnosi di malattia di Parkinson è clinica, e si basa su anamnesi ed esame obiettivo neurologico. Tuttavia, l'*imaging* può avere un importante ruolo di supporto, soprattutto per quanto riguarda la diagnosi differenziale con altri tipi di parkinsonismo (Balestrino and Schapira, 2020).

Come supporto alla diagnosi clinica si possono usare i criteri diagnostici della *Movement Disorder Society* (MDS) (Postuma *et al.*, 2015). Questi criteri sono stati creati a scopo di ricerca e per rendere sistematico e riproducibile in diversi centri il processo diagnostico e sono basati su criteri precedenti, tra cui principalmente i criteri della *UK brain bank* (Postuma *et al.*, 2015). Il prerequisito per l'applicazione di questi criteri è l'accertamento della presenza di una sindrome extrapiramidale con bradicinesia in associazione ad almeno

un altro sintomo tra tremore a riposo e rigidità.

In questi casi, si può effettuare una diagnosi clinicamente certa di malattia di Parkinson in assenza di criteri assoluti di esclusione e *red flags* e se sono presenti almeno due criteri supportivi. Si può invece parlare di diagnosi clinicamente probabile in caso di assenza di criteri assoluti di esclusione e presenza di massimo due *red flags* controbilanciati da altrettanti criteri supportivi.

I criteri assoluti di esclusione comprendono:

- Anormalità cerebellari (atassia cerebellare, anomalie oculomotorie)
- Paralisi sopranucleare dello sguardo
- Diagnosi di probabile variante comportamentale di demenza frontotemporale o di afasia primaria progressiva nei primi cinque anni
- Caratteristiche parkinsoniane limitate agli arti inferiori per più di tre anni
- Terapia con un antagonista dopaminergico a dosi e tempistiche compatibili con un parkinsonismo iatrogeno
- Assenza di risposta ad alte dosi di levodopa
- Presenza di anestesia corticale, aprassia ideomotoria agli arti o afasia progressiva
- Normalità del neuro-*imaging* funzionale del sistema dopaminergico
- Presenza di una condizione che può causare parkinsonismo ed è compatibile con il quadro clinico del paziente, rendendo più probabile una diagnosi alternativa.

I *red flags* sono rappresentati da:

- Progressione rapida del deficit della marcia, con necessità di uso della sedia a rotelle nei primi cinque anni di malattia
- Completa assenza di progressione dei sintomi/segni motori per cinque anni, a meno che ciò non sia attribuibile alla terapia

- Disfunzione bulbare precoce (disfagia, disfonia e disartria), entro i primi cinque anni di malattia
- Disfunzione respiratoria inspiratoria
- Severa disfunzione autonoma nei primi cinque anni. Può includere ipotensione ortostatica, ritenzione urinaria o incontinenza urinaria non attribuibili ad altre patologie più comuni
- Più di una caduta l'anno nei primi tre anni di malattia
- Presenza di *anterocollis* o contratture di mani o piedi
- Assenza dei comuni sintomi non motori dopo cinque anni di malattia. Si considerano i disturbi del sonno, la disfunzione autonoma, l'iposmia e le alterazioni psichiatriche
- Presenza di segni piramidali non altrimenti specificati
- Parkinsonismo simmetrico bilaterale

I criteri supportivi includono:

- Chiaro beneficio in seguito alla somministrazione di levodopa
- Presenza di discinesie indotte da levodopa
- Tremore a riposo di un arto
- Presenza di deficit olfattivo (ipo-anosmia) o presenza di denervazione cardiaca alla scintigrafia con meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG).

1.3 Non-motor e pre-motor Parkinson's disease

Nella patogenesi della malattia di Parkinson, il danno neuronale si sviluppa attraverso una sequenza predeterminata caratterizzata da specifici cambiamenti dell'estensione topografica delle lesioni (Braak *et al.*, 2003). Di conseguenza, anche l'insorgenza dei differenti sintomi clinici segue un andamento progressivo abbastanza tipico (Figura 1).

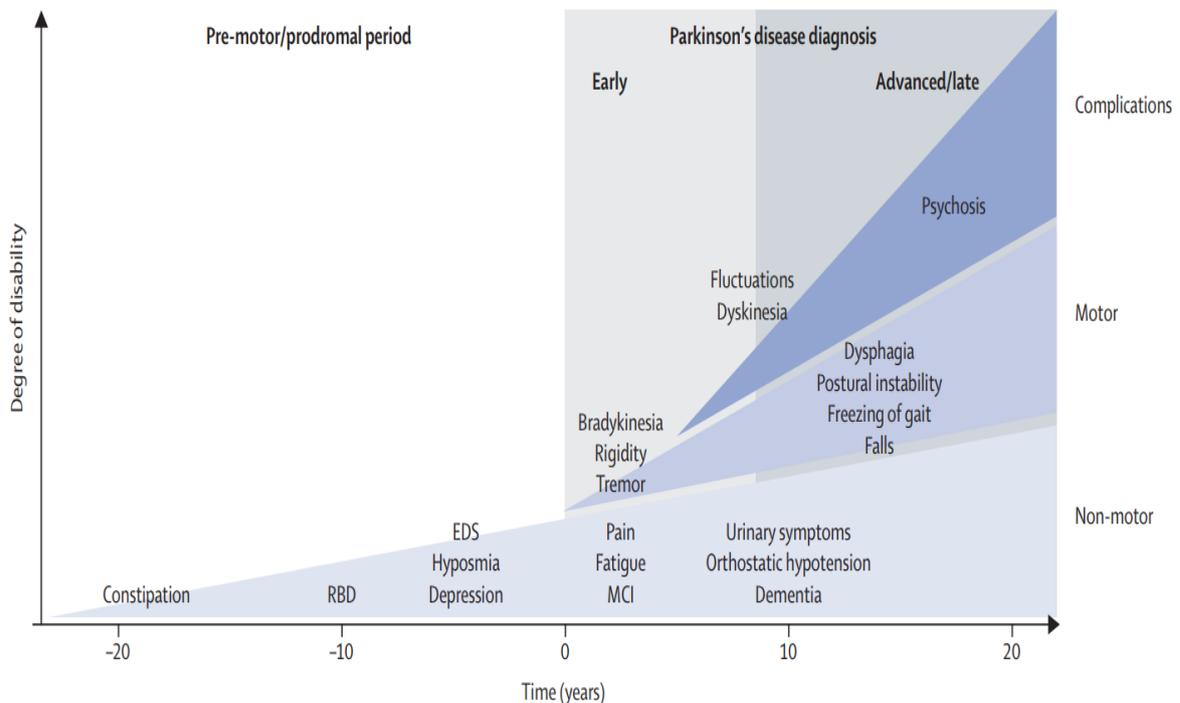


Figura 1. Progressione dei sintomi clinici nelle diverse fasi della malattia di Parkinson (Kalia and Lang, 2015).

È stato proposto da Braak un modello di *staging* neuropatologico della malattia, basato sull'estensione dei corpi di Lewy in diverse aree del sistema nervoso, che vengono colpite in momenti diversi a causa di una diversa suscettibilità alla formazione delle lesioni. Negli

stadi 1 e 2, quelli con il minor carico di malattia, le lesioni sono confinate a livello del bulbo, in particolare nel nucleo motorio dorsale di IX e X nervo cranico, nella zona intermedia reticolare, a livello del plesso mienterico, del *locus coeruleus* e delle regioni del bulbo olfattivo. Nello stadio 3 le lesioni si estendono al mesencefalo, in particolare a livello della *pars compacta* della *substantia nigra*, e arrivano fino alla mesocorteccia nello stadio 4. Negli stadi 5 e 6 i corpi di Lewy si riscontrano in tutto l'encefalo, anche a livello della neocorteccia (Braak *et al.*, 2003).

Questa diffusione topografica sequenziale delle lesioni sembrerebbe compatibile con la distinzione, all'interno della storia naturale della malattia di Parkinson, di una fase premotoria (corrispondente agli stadi 1 e 2), in cui si ha interessamento di aree del sistema nervoso la cui compromissione può determinare sintomi quali costipazione, alterazioni olfattorie e disturbi del sonno. Solo in seguito il paziente entra nella fase caratterizzata dall'esordio dei classici sintomi motori che portano alla diagnosi di Parkinson (stadi 3 e 4, con interessamento della *substantia nigra*). Infine, si arriva ad una fase di diffusione delle lesioni alla neocorteccia, compatibili con i disturbi cognitivi e comportamentali tipici delle fasi avanzate della malattia (Chaudhuri, Healy and Schapira, 2006).

I sintomi non motori includono disturbi del sonno, deficit cognitivi, disfunzione autonoma, alterazioni neuropsichiatriche, dolore e astenia. Questi sintomi sono frequentemente presenti nelle fasi precoci della malattia, spesso già prima dell'esordio dei classici sintomi motori (Kalia and Lang, 2015).

L'iniziale fase di malattia caratterizzata da sintomi non motori è definita premotoria o prodromica. Questa fase può essere caratterizzata da costipazione, disturbi del sonno REM (*REM behavioral disorders*, RBD), iposmia e depressione. I disturbi dell'umore e la costipazione raddoppiano il rischio di sviluppo successivo della malattia di Parkinson. La fase premotoria può essere molto prolungata: ad esempio, la RBD può precedere l'esordio

dei sintomi motori di circa 10 anni (Poewe, 2006; Kalia and Lang, 2015). L'identificazione della malattia in questa fase sarebbe ideale per comprenderne meglio i meccanismi di sviluppo e progressione. Inoltre, questa fase potrebbe rappresentare il timing ideale per la futura somministrazione di terapie modificanti la malattia e ad azione neuroprotettiva (Kalia and Lang, 2015; Balestrino and Schapira, 2020).

Dopo la diagnosi di PD, possono insorgere ulteriori sintomi non motori. Tra questi sono comuni dolore, astenia, sintomi urinari, ipotensione ortostatica e demenza. La demenza associata al Parkinson è particolarmente comune, arrivando ad interessare l'80% dei soggetti con almeno 20 anni di durata di malattia (Hely *et al.*, 2008; Kalia and Lang, 2015).

Sintomi come astenia, dolore, depressione e stipsi sono più comuni e severe nelle donne affette da PD. Al contrario, nei pazienti di sesso maschile sono più frequenti i disturbi del sonno REM e i deficit cognitivi (Cerri, Mus and Blandini, 2019).

Il deficit olfattivo è un sintomo molto comune e che può manifestarsi anche anni prima dei sintomi motori correlati al deficit dopaminergico, per cui l'iposmia potrebbe rappresentare un biomarcatore precoce della fase prodromica della malattia (Schapira, Chaudhuri and Jenner, 2017).

Anche i disturbi del sonno interessano la maggior parte dei pazienti nel decorso della malattia. Tra questi si riconoscono soprattutto l'insonnia e l'RBD. Con RBD si intende un disturbo del sonno REM caratterizzato da assenza dell'atonìa muscolare normalmente presente in questa fase; ciò si traduce nella presenza di movimenti muscolari anche violenti e correlati con il contenuto dell'attività onirica. Tutti i neurotrasmettitori coinvolti nella regolazione del sonno, tra cui dopamina, noradrenalina e serotonina, sono alterati nel PD, in quanto la neurodegenerazione nel PD impatta sui centri del sonno (Garcia-Borreguero, Larrosa and Bravo, 2003). Nell'insonnia potrebbe avere un ruolo anche la terapia

dopaminergica. L'RBD sembra avere una patogenesi differente, dal momento che può essere molto precoce fin dalla fase prodromica della malattia, mentre altri disturbi sono più frequenti nelle fasi più avanzate (Poewe, 2008; Schapira, Chaudhuri and Jenner, 2017).

Le manifestazioni neuropsichiatriche possono presentarsi nella fase prodromica e nelle fasi avanzate della malattia. L'ansia interessa fino al 60% dei pazienti ed è frequentemente associata a depressione. L'ansia è più frequente nel sesso femminile e nelle fasi avanzate della malattia. I meccanismi patogenetici dell'ansia nel Parkinson possono essere extra-dopaminergici, dal momento che può insorgere nella fase premotoria, ma possono anche essere correlati al deficit motorio o avere tra le cause la deplezione dopaminergica, dal momento che la terapia con levodopa sembra migliorare la sintomatologia ansiosa (Schapira, Chaudhuri and Jenner, 2017).

Una depressione clinicamente significativa è presente in circa un terzo dei pazienti (Reijnders *et al.*, 2008). È un fenomeno complesso, che può essere legato ai meccanismi patogenetici della malattia, ma può anche rappresentare una reazione alla disabilità correlata al Parkinson (Even and Weintraub, 2012). Probabilmente è il risultato di un'alterazione della trasmissione serotoninergica, noradrenergica e dopaminergica (Remy *et al.*, 2005). Nei soggetti PD con depressione sono stati riscontrati minori livelli di recettori serotoninergici corticali di tipo 5-HT_{1A} (Doder *et al.*, 2003).

La psicosi è una manifestazione tipica delle fasi più avanzate della patologia: nel 40% dei soggetti affetti da Parkinson sono presenti allucinazioni visive e deliri. Le allucinazioni nel PD sono associate alla presenza dei corpi di Lewy nell'amigdala e a livello corticale (Papapetropoulos *et al.*, 2006); tuttavia, anche la terapia del PD con levodopa e agonisti dopaminergici può scatenare manifestazioni psicotiche, suggerendo una genesi multifattoriale di questa condizione (Schapira, Chaudhuri and Jenner, 2017).

Il declino cognitivo e la demenza sono considerati una componente tipica degli stadi avanzati della malattia. La prevalenza stimata del declino cognitivo arriva fino all'80% dei pazienti nel corso del decorso della patologia, mentre se si considera la demenza si arriva al 30-40%. La Parkinson-demenza (PDD) rappresenterebbe circa il 4% di tutte le forme di demenza su base neurodegenerativa (Aarsland, Zaccai and Brayne, 2005).

Il rischio sembra essere maggiore nei soggetti affetti da forma rigido-acinetica. I deficit neurologici sono rappresentati principalmente da alterazioni esecutive, deficit visuo-spaziali e della memoria semantica ed episodica. Questi sintomi sono correlati alla presenza dei corpi di Lewy nelle aree limbiche e corticali. Sembra essere rilevante nella patogenesi anche l'interessamento di strutture colinergiche e noradrenergiche (Espay, LeWitt and Kaufmann, 2014). L'*impairment* cognitivo precoce sembra essere un disordine fronto-striatale legato ai circuiti dopaminergici, mentre componenti mnesiche sarebbero legate ad altri neurotrasmettitori (Poewe, 2008; Postuma *et al.*, 2012; Schapira, Chaudhuri and Jenner, 2017). Tipicamente, la PDD si sviluppa in un contesto di malattia di Parkinson consolidata. Al contrario, disturbi cognitivi che insorgono prima dell'esordio dei sintomi motori o nel corso dell'anno successivo alla loro comparsa sono più probabilmente ascrivibili ad altre patologie, ad esempio la demenza a corpi di Lewy (*dementia with Lewy bodies*, DLB), che secondo alcuni autori potrebbe essere una sindrome che presenta *overlapping* con la PDD stessa (Postuma *et al.*, 2012).

Un gruppo di manifestazioni non motorie rilevanti è rappresentato da disfunzioni autonome multidistrettuali, che possono essere prodromiche, ma la cui prevalenza aumenta con il decorso della malattia. Tra le manifestazioni più rilevanti vi sono alterazioni cardiovascolari e della funzione vescicale e gastrointestinale.

Fino all'80% dei pazienti può sviluppare alterazioni cardiovascolari, prevalentemente ipotensione ortostatica e lieve ipertensione. L'alterazione fisiopatologica alla base sembra

essere la presenza di denervazione cardiaca, evidenziabile in vivo con un esame di *imaging* molecolare, la scintigrafia cardiaca con MIBG (Schapira, Chaudhuri and Jenner, 2017).

Tra le alterazioni della funzione vescicale si riscontrano spesso nicturia, aumento della frequenza e urgenza minzionale, legate ad iperattività del muscolo detrusore della vescica. La minzione è regolata da numerose strutture nervose, tra cui strutture sacrali, pontine, corticali e i gangli della base. Si ritiene che l'iperattività del detrusore sia legata alla perdita della funzione inibitoria dei gangli della base, ma multiple regioni del SN e diversi neurotrasmettitori sono coinvolti nei complessi meccanismi di controllo della minzione. In alcuni pazienti si può avere un miglioramento di questi sintomi con la terapia dopaminergica (Schapira, Chaudhuri and Jenner, 2017).

Anche l'apparato gastroenterico può essere colpito, in tutta la sua interezza, determinando scialorrea, disfagia, difetti dello svuotamento gastrico e costipazione. La funzione gastrointestinale è determinata da numerosi neurotrasmettitori, tra cui dopamina, noradrenalina, serotonina e acetilcolina, per cui la genesi di queste manifestazioni è probabilmente multifattoriale (Schapira, Chaudhuri and Jenner, 2017). Alterazioni patologiche del nucleo motorio dorsale, coinvolto nel controllo gastrointestinale, e del sistema nervoso enterico sono state dimostrate nelle fasi molto precoci dello sviluppo della malattia e ciò può spiegare perché alcuni di questi sintomi possano comparire già nella fase premotoria del PD. Il riscontro bioptico di aggregati di α -sinucleina a livello gastro-intestinale è stato proposto tra gli strumenti di diagnosi precoce della malattia nella fase prodromica (Shannon *et al.*, 2012).

Le manifestazioni prodromiche non motorie sono state studiate come possibili biomarcatori precoci di malattia. Se da una parte questi lavori hanno permesso di comprendere meglio l'eterogeneità clinica, patologica e biochimica della malattia di Parkinson (Poewe, 2008; Schapira, Chaudhuri and Jenner, 2017), il limite principale è

legato alla scarsa specificità o sensibilità di questi disturbi. Ad esempio, la costipazione è una condizione che arriva ad interessare tra il 20 e il 40% della popolazione, ma solo una parte minima di questi soggetti svilupperà la malattia di Parkinson. Al contrario, l'RBD si dimostra essere un biomarcatore specifico, dal momento che circa il 65% dei soggetti con RBD va incontro a fenomeni di tipo neurodegenerativo; tuttavia, la sensibilità è bassa, dato che meno della metà (30-50%) dei soggetti con PD presenta RBD. L'RBD potrebbe essere segno di un sottotipo di PD caratterizzato da maggiori sintomi disautonomici, cognitivi e depressivi e da sintomi motori di tipo principalmente rigido-acinetico (Postuma *et al.*, 2012). I soggetti PD con RBD sembrano avere un maggior rischio di iposmia e costipazione, oltre ad avere dei peggiori punteggi nei test di valutazione delle funzioni cognitive (Arnaldi *et al.*, 2016).

Recentemente, sulla base di una diversa sede d'esordio degli aggregati di α -sinucleina e un loro diverso pattern di distribuzione attraverso il sistema nervoso, nonché di differenze cliniche e di *imaging*, è stata ipotizzata una suddivisione del PD in un sottotipo definito *body-first* e un sottotipo *brain-first* (Horsager *et al.*, 2020) (Figura 2). Nel primo, la malattia originerebbe a livello del sistema nervoso enterico e periferico, per poi distribuirsi al sistema nervoso centrale con una diffusione bottom-up, tramite il nervo vago e il sistema simpatico, in accordo con il modello di Braak (Braak *et al.*, 2003). Nel sottotipo *brain-first*, invece, vi sarebbe un esordio delle lesioni a livello del sistema nervoso centrale e una successiva possibile distribuzione top-down al sistema nervoso periferico (Borghammer and Van Den Berge, 2019).

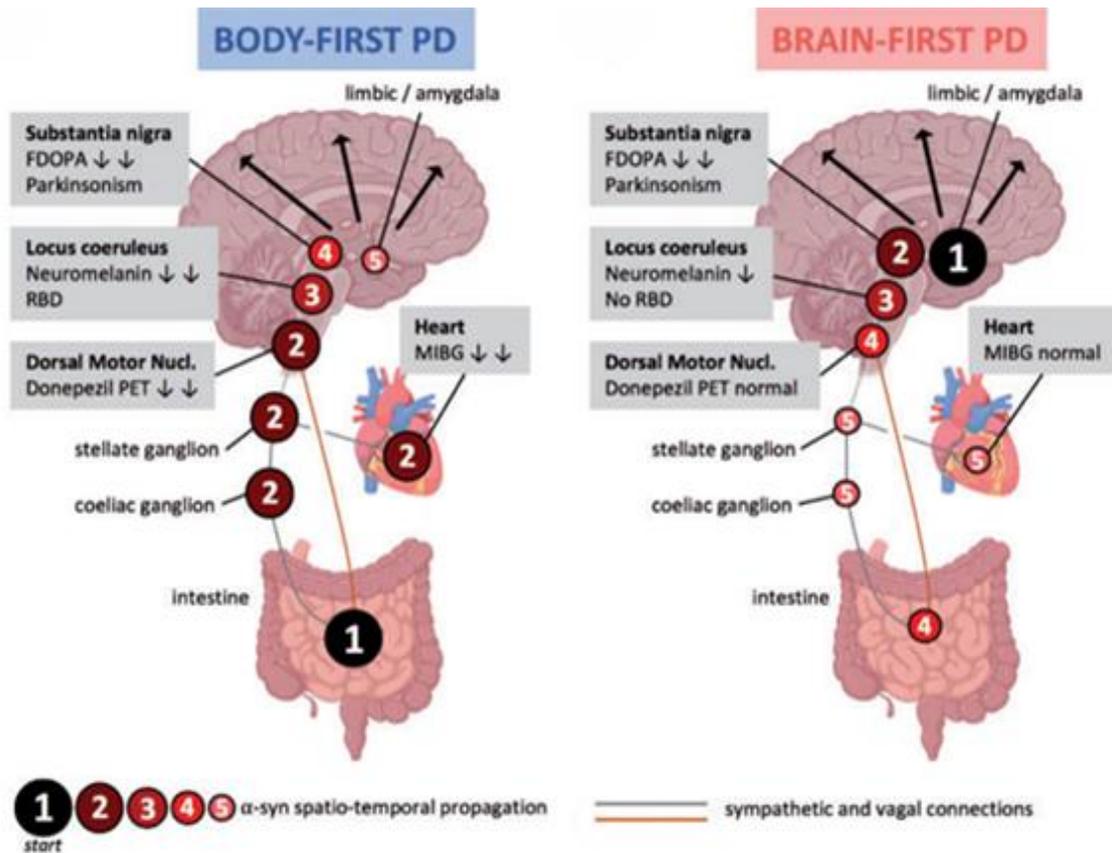


Figura 2. Principali caratteristiche fisiopatologiche e rispettivi correlati all'*imaging* dei sottotipi di PD *body-first* e *brain-first* (Horsager et al., 2020).

Dal punto di vista clinico, nella forma *body-first* è più frequente il riscontro di RBD durante il periodo prodromico in quanto con una diffusione bottom-up della malattia vi sarebbe un interessamento prima a livello pontino e solo successivamente a livello mesencefalico. Nella forma *brain-first* si ha prima il riscontro di alterazione del sistema dopaminergico e solo successivamente, nelle fasi più avanzate, la presenza di alterazioni del sistema nervoso autonomo (Borghammer and Van Den Berge, 2019). Pertanto, gli RBD si presentano meno frequentemente e solo nella fase conclamata della patologia. In accordo con queste differenze, uno studio ha dimostrato che pazienti PD *de novo* con RBD in fase prodromica, clinicamente appartenenti al modello *body-first*, hanno una precoce denervazione cardiaca alla MIBG e in seguito una diminuzione dell'*uptake* di

fluorodopa a livello del putamen (Horsager *et al.*, 2020). Invece, i soggetti RBD negativi seguirebbero la traiettoria *brain-first*, con un'iniziale riduzione della captazione di fluorodopa e successivamente la riduzione dell'*uptake* alla MIBG. Queste differenze all'*imaging* con MIBG hanno un impatto dal punto di vista della diagnosi: ad esempio, una normale innervazione cardiaca non permetterebbe di escludere la presenza di PD in soggetti con possibile sottotipo *brain-first*. Inoltre, una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici della malattia potrebbe essere determinante per lo sviluppo di interventi terapeutici specifici (Berg *et al.*, 2021). Tuttavia, questa distinzione è possibile solo nelle fasi precoci della malattia, mentre in quelle più avanzate la maggior parte dei soggetti di entrambi i gruppi presenta bassi livelli di captazione all'MIBG (Horsager *et al.*, 2020).

1.4 La medicina nucleare nel supporto alla diagnosi della malattia di Parkinson

Sebbene la diagnosi di PD sia basata su criteri clinici, la radiologia e la medicina nucleare possono avere un ruolo fondamentale nello studio del PD (Pagano, Niccolini and Politis, 2014). Le metodiche di diagnostica nucleare sono usate principalmente come supporto nella diagnosi differenziale tra il PD e i parkinsonismi atipici, come l'atrofia multisistemica (*multiple system atrophy*, MSA), la paralisi sopranucleare progressiva (*progressive supranuclear palsy*, PSP) e la degenerazione cortico-basale (*corticobasal degeneration*, CBD), o tra il PD e il tremore essenziale (*essential tremor*, ET). Inoltre, l'*imaging* rappresenta uno dei possibili biomarcatori per la diagnosi del PD in fase premotoria (Politis, 2014).

La medicina nucleare sfrutta metodiche di *imaging* funzionale e molecolare, che permettono lo studio in vivo del metabolismo neuronale e delle alterazioni biochimiche che

possono essere presenti a livello molecolare. Pertanto, è uno strumento che ha permesso di ottenere una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici del PD, permettendo di correlare le diverse presentazioni cliniche della malattia con specifiche alterazioni funzionali a livello del sistema nervoso e offrendo così la possibilità di ottimizzare le opzioni terapeutiche. (Politis, 2014). Ad esempio, sintomi quali rigidità e bradicinesia sembrano essere strettamente correlati al deficit dopaminergico, come suggerito dall'ottima risposta di questi sintomi alla terapia e da studi di *imaging* funzionale del sistema stesso (Vingerhoets *et al.*, 1997). Al contrario, il tremore non sembra essere legato alla disfunzione dopaminergica e ciò spiegherebbe gli scarsi effetti della terapia con levodopa su questo sintomo. Nei soggetti con fenotipo tremorigeno è riscontrabile un maggior grado di disfunzione del sistema serotoninergico, che sarebbe quindi coinvolto nello sviluppo del tremore (Doder *et al.*, 2003; Loane *et al.*, 2013). Nei pazienti con *freezing of gait* è presente una riduzione della captazione di FDG a livello dello striato e della corteccia parietale (Bartels *et al.*, 2006).

Nello sviluppo delle manifestazioni non motorie del PD sono coinvolti principalmente sistemi non dopaminergici. I sintomi depressivi sono ritenuti la conseguenza di una riduzione della funzione noradrenergica e dopaminergica a livello limbico (Remy *et al.*, 2005). Inoltre, uno studio PET con il tracciante 3-amino-4-(2-dimetilaminometilfenilsulfanil)-benzotrile (DASB), un marcatore specifico del trasportatore della serotonina 5-HTT coniugato al carbonio-11, ha rilevato in pazienti PD con depressione livelli più elevati dei trasportatori della serotonina a livello dei nuclei del rafe e delle strutture limbiche (Politis *et al.*, 2010).

1.4.1 DaT SPECT

Tra gli esami di *imaging* nucleare più utilizzati nella valutazione di pazienti con sindrome extrapiramidale vi è la tomografia computerizzata ad emissione di fotoni singoli (*single photon emission computed tomography*, SPECT) con radiofarmaci che legano il trasportatore della dopamina (*dopamine transporter*, DaT) espresso nelle terminazioni nervose dopaminergiche della via nigro-striatale a livello presinaptico e deputato al *reuptake* del neurotrasmettitore. L'unico tracciante approvato dagli enti regolatori europei e americani è lo ioflupane, un analogo della dopamina, marcato con iodio-123 (DaTSCAN[®], G.E. Healthcare). Nei pazienti con PD la riduzione dei livelli di DaT riflette la degenerazione dei neuroni dopaminergici, ma è presente anche nelle fasi più precoci come meccanismo compensatorio per mantenere livelli più elevati di dopamina nello spazio intersinaptico (Palermo and Ceravolo, 2019).

Secondo le linee guida dell'associazione europea di medicina nucleare (EANM) (Morbelli *et al.*, 2020), il *gold standard* diagnostico è la valutazione visiva dell'esame, dal momento che il paziente sintomatico ha già perso una quota importante di neuroni dopaminergici. Nei soggetti non affetti da PD o da altre malattie caratterizzate dalla deposizione di corpi di Lewy, i nuclei della base presentano una captazione simmetrica, marcatamente più intensa rispetto al restante parenchima cerebrale ed hanno un aspetto a forma di virgola. In caso di alterazioni del sistema dopaminergico tali strutture mostrano una morfologia puntiforme, con una riduzione della captazione del tracciante tipicamente asimmetrica, localizzata inizialmente a livello del putamen controlaterale all'emilato di esordio dei sintomi motori. In particolare, le fasi precoci sono caratterizzate anche da un interessamento putaminale più evidente a livello delle porzioni posteriori e da una riduzione del rapporto di captazione tra putamen e caudato omolaterale. Al contrario, nelle fasi più avanzate l'ipocaptazione si

estende al nucleo caudato e arriva ad interessare estesamente tutti i nuclei della base bilateralmente. I livelli di DaT diminuiscono progressivamente nei primi 4-5 anni di malattia, per poi stabilizzarsi e perdere la correlazione con la progressione della patologia (Kordower *et al.*, 2013). Nei pazienti con PD, la DaT SPECT presenta una sensibilità e una specificità del 98-100% (Suwijn *et al.*, 2015). Un 10-15% dei soggetti con diagnosi di *de-novo* PD presenta una DaT SPECT normale (*scan without evidence of dopaminergic deficit, SWEDD*). Tuttavia, in questi soggetti si ha una progressione clinica minima nel tempo e una persistenza della normalità dell'*imaging*, per cui è improbabile che siano effettivamente affetti da PD (Marek *et al.*, 2014). L'*imaging* dopaminergico, unitamente ad esami morfologici come la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica nucleare, permette di differenziare il PD da sindromi extrapiramidali legate a differenti meccanismi fisiopatologici, da parkinsonismi indotti da farmaci e da sindromi tremorigene benigne come il tremore essenziale (Figura 3).

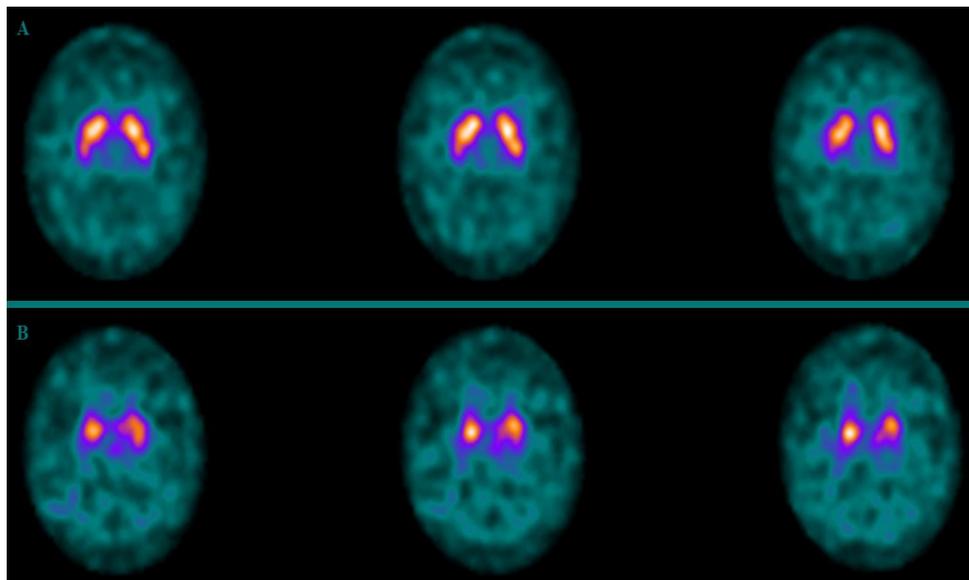


Figura 3. Immagini delle sezioni trasversali della DaT SPECT di un soggetto con sindrome extra-piramidale a genesi non degenerativa (A) e di un paziente con parkinsonismo degenerativo (B).

In soggetti con diagnosi clinica dubbia all'esordio, l'uso della DaT SPECT permette di effettuare una diagnosi di PD con una sensibilità dell'80% ed una specificità del 97%, migliorando in particolare la specificità della diagnosi rispetto all'uso della sola clinica (Marshall *et al.*, 2009). Una meta analisi ha riscontrato una sensibilità dell'85% e una specificità dell'80% nel distinguere il PD da parkinsonismi vascolari e iatrogeni (Brigo *et al.*, 2014). L'uso di questo esame determina un cambio di diagnosi nel 30% dei soggetti con sintomi extrapiramidali e una variazione della terapia nel 50% dei casi (Bega *et al.*, 2021).

Risulta invece più complesso distinguere il PD da altre forme di parkinsonismo degenerativo, come MSA e PSP, in cui è ugualmente presente una degenerazione dei neuroni dopaminergici a livello dei nuclei della base (Varrone *et al.*, 2001). Tuttavia, sono presenti alcune differenze: nella MSA sembra essere presente una bilateralità sia nella sintomatologia clinica che nell'alterazione del sistema dopaminergico alla DaT SPECT già nelle fasi più precoci (Varrone *et al.*, 2001), mentre nella PSP sembra essere presente un deficit che interessa fin dall'inizio in maniera più uniforme caudato e putamen (Antonini *et al.*, 2003). Tuttavia, la sola analisi visiva può non essere sempre sufficiente nel distinguere questi pattern che presentano un grado di *overlapping* variabile.

In soggetti con RBD, l'anormalità all'*imaging* dopaminergico presinaptico è utile per predire quali pazienti abbiano un maggiore rischio di sviluppare una α -sinucleinopatia in un periodo di tempo intorno ai 3 anni, per cui la DaT SPECT può essere utile per cercare di effettuare diagnosi di α -sinucleinopatia in fase prodromica premotoria (Iranzo *et al.*, 2017; Bauckneht *et al.*, 2018).

1.4.2 FDG PET

La tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) con 2-fluoro-2-deossi-D-glucosio (FDG), un analogo del glucosio marcato con fluoro-18, permette di studiare il metabolismo cerebrale, dal momento che l'FDG viene captato dalle cellule metabolicamente più attive, che lo riconoscono come glucosio, ma non può entrare nella via glicolitica a causa della presenza del fluoro-18. L'FDG resta quindi intrappolato nella cellula ed emette positroni, che vengono captati dal tomografo. Lo studio del metabolismo cerebrale in soggetti con parkinsonismo può essere utile a scopo diagnostico, ma anche per comprendere meglio i meccanismi fisiopatologici della malattia.

Studi con FDG PET hanno dimostrato la presenza di un pattern di alterazione metabolica cerebrale nel PD, definito come *PD-related covariance pattern* (PDRP), caratterizzato dalla presenza di ipermetabolismo a livello di nucleo lentiforme, talamo, ponte, cervelletto e corteccia motoria e ipometabolismo corticale laterale frontale, paracentrale e parietale (Figura 4).

Queste alterazioni metaboliche sono state correlate positivamente con indici di gravità della malattia, quali lo *score* di Hoehn e Yahr e l'UPDRS (Eidelberg *et al.*, 1994) e sono presenti già nelle fasi più precoci della malattia (Schindlbeck *et al.*, 2020). Ciò è supportato ulteriormente da studi che hanno dimostrato che in pazienti “emiparkinsoniani”, cioè in stadi precoci del PD con sintomi motori esclusivamente unilaterali, sono già presenti le tipiche alterazioni dei network cerebrali anche nell'emisfero ipsilaterale rispetto all'emisfero colpito dai sintomi motori, per cui le alterazioni alla FDG PET precederebbero di circa 2 anni l'esordio delle manifestazioni cliniche (Tang *et al.*, 2010).

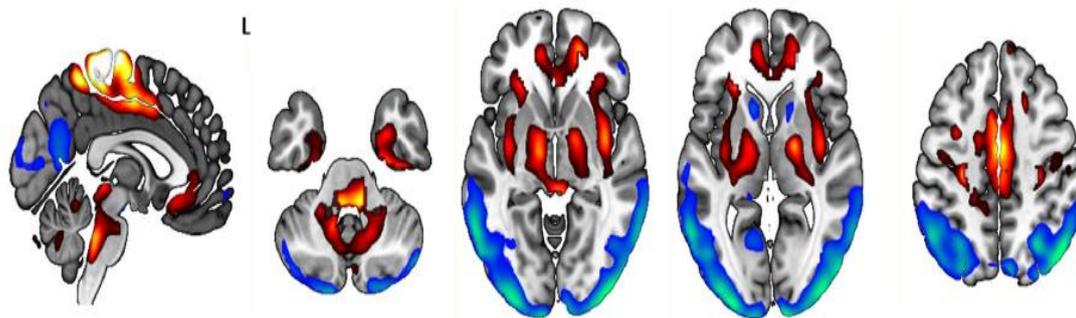


Figura 4. Caratteristiche del metabolismo cerebrale alla FDG PET secondo il pattern PDRP (Meles et al., 2020). In rosso le aree di relativo ipermetabolismo, in blu quelle di ipometabolismo. L, sinistra.

Altri studi hanno confermato l'esistenza del PDRP e hanno inoltre evidenziato un minor coinvolgimento frontale in soggetti con PD *de novo* non ancora trattati (Meles *et al.*, 2020), probabilmente a causa di una minore compromissione nigrostriatale, dal momento che la denervazione dopaminergica è correlata con l'ipometabolismo frontale (Berti *et al.*, 2010). Nei soggetti in fase più avanzata sembra invece presente un maggior ipometabolismo occipitale (Meles *et al.*, 2020).

Il PDRP è stato riscontrato anche in soggetti affetti da RBD, in cui sembrerebbe essere quantitativamente correlato con un maggior rischio di conversione da RBD a PD o DLB, e potrebbe quindi essere utile per effettuare diagnosi in fase preclinica (Holtbernd *et al.*, 2014).

Si parla invece di PDCP (*PD-related cognitive pattern*) in riferimento ad un pattern metabolico caratterizzato da ipometabolismo a livello delle aree associative prefrontali e parietali, dell'area motoria supplementare rostrale e del precuneo e da ipermetabolismo relativo di nucleo dentato e verme cerebellare (Figura 5).

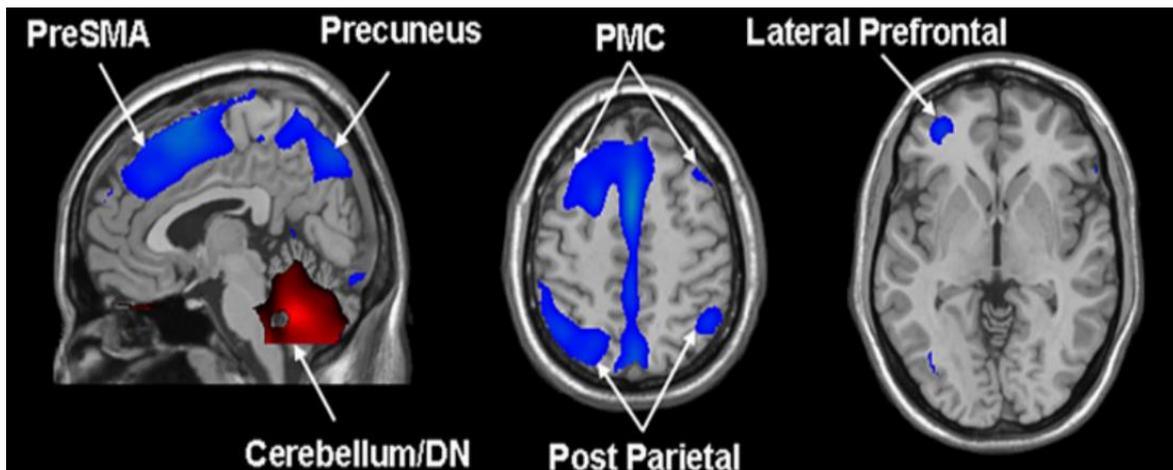


Figura 5. Caratteristiche del metabolismo cerebrale alla FDG PET secondo il pattern PDCP (Huang et al., 2007). In rosso le aree di relativo ipermetabolismo, in blu quelle di ipometabolismo.

L'espressione del PDCP è stata correlata con le abilità cognitive di pazienti con PD non affetti da demenza (Huang *et al.*, 2007). Sono state riscontrate correlazioni tra l'evidenza di questo pattern di ipometabolismo e il peggioramento delle performance in alcuni specifici test cognitivi, come il *trail making test* ed il *California verbal learning test*, che valutano rispettivamente le funzioni esecutive e la memoria. Pertanto, l'identificazione del PDCP potrebbe essere utile come biomarcatore delle funzioni cognitive in pazienti affetti da PD. Confrontando con FDG PET il metabolismo cerebrale di soggetti PD cognitivamente normali, con MCI e con PDD, sono state notate alcune differenze. Pazienti con PD-MCI presentano ipometabolismo a livello corticale frontale e parietale rispetto ai pazienti PD cognitivamente normali e ai controlli. Inoltre, nei soggetti con PDD è presente una condizione di ipometabolismo più marcata rispetto ai PD-MCI a livello delle aree parietali ed estesa anche alle aree temporali e occipitali. Il maggior interessamento delle aree parietali posteriori è correlato alla presenza di maggiori disturbi delle funzioni esecutive e visuo-spaziali (Garcia-Garcia *et al.*, 2012).

A scopo di diagnosi differenziale tra PD e parkinsonismi atipici, l'FDG PET ha dimostrato una sensibilità e una specificità superiori al 90% in pazienti in cui il quadro clinico non è dirimente (Meyer *et al.*, 2017). Nelle forme atipiche si riscontrano infatti differenti pattern di ipometabolismo cerebrale, che possono talvolta orientare la diagnosi anche verso una forma specifica di parkinsonismo. Ad esempio, nella MSA si può riscontrare ipometabolismo a livello del putamen e del cervelletto, nella PSP a livello del nucleo caudato, talamo, mesencefalo superiore e corteccia frontale mediale e dorso-laterale, mentre la CBD è caratterizzata da una riduzione della captazione di FDG a livello corticale fronto-parietale e a livello dello striato, con una marcata asimmetria (Juh *et al.*, 2004; Eckert *et al.*, 2005; Meyer *et al.*, 2017).

1.4.3 MIBG cardiaca

L'MIBG cardiaca è un esame scintigrafico che utilizza come tracciante la meta-iodo-benzil-guanidina marcata con iodio-123. Questa molecola è un analogo della noradrenalina, e pertanto ne presenta gli stessi meccanismi di immagazzinamento, rilascio e *uptake*. L'MIBG viene captata fisiologicamente da diversi organi a seconda della loro innervazione adrenergica: la sua captazione fisiologica è più evidente a livello epatico e cardiaco e in misura minore a livello dei polmoni, della tiroide, delle ghiandole salivari, della milza e dei muscoli scheletrici. In oncologia, l'MIBG viene utilizzata per la ricerca di neoplasie di derivazione neuroectodermica, ossia feocromocitomi e paragangliomi, mentre in campo neurologico l'esame si concentra sullo studio della captazione di MIBG a livello dei terminali nervosi simpatici cardiaci a livello presinaptico (Sisson *et al.*, 1987). Infatti, nei soggetti affetti da malattie caratterizzate dall'accumulo di corpi di Lewy come il PD, studi autoptici hanno dimostrato la presenza di degenerazione delle fibre nervose

simpatiche che innervano il cuore, che appaiono invece integre nei parkinsonismi atipici (Orimo *et al.*, 2005). Pertanto, l'MIBG cardiaca può essere utilizzata per effettuare diagnosi differenziale in pazienti affetti da sindrome extrapiramidale (Figura 6).

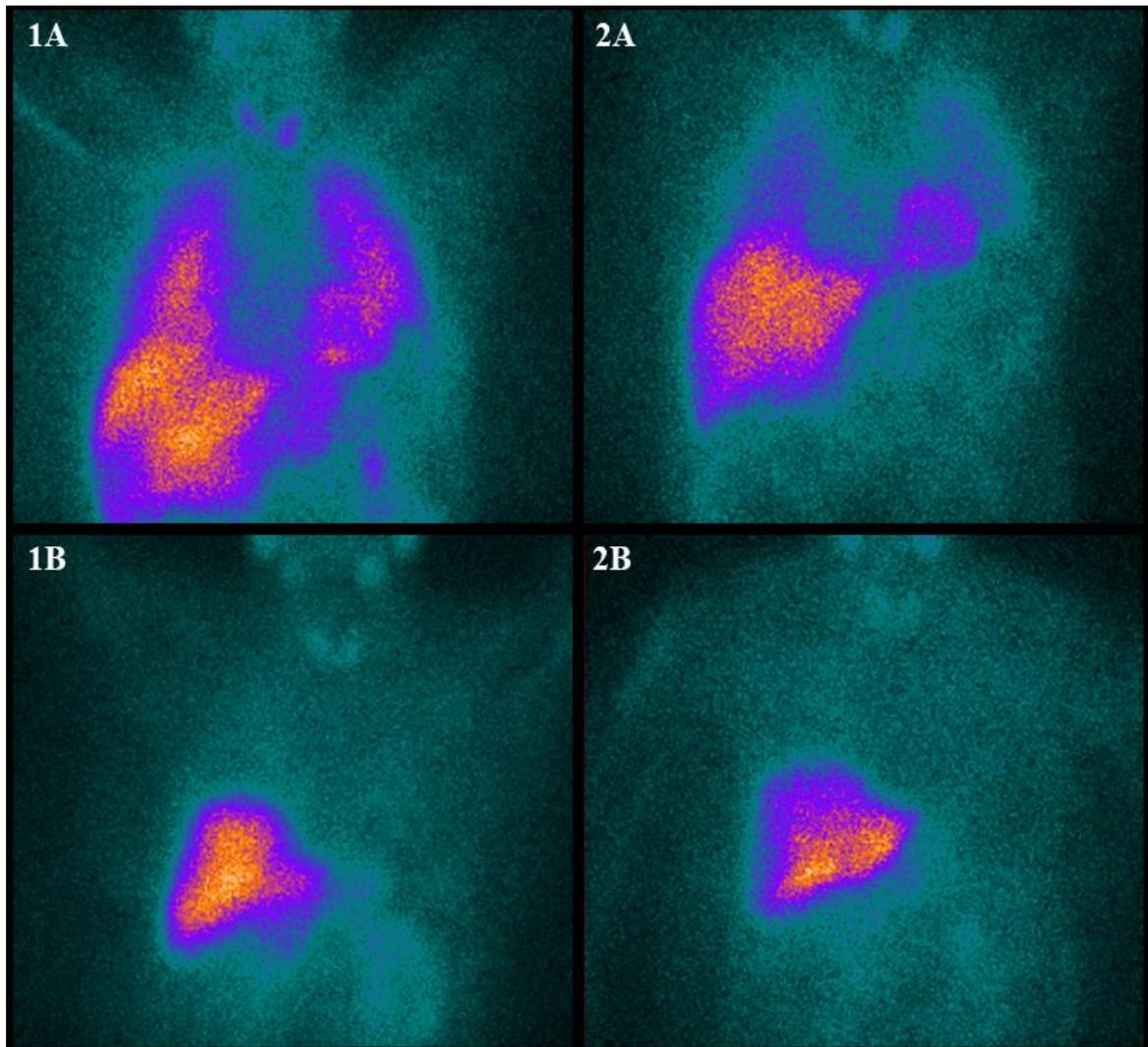


Figura 6: scansioni precoci (1) e tardive (2) della scintigrafia cardiaca con MIBG di un soggetto negativo (A) e di un paziente affetto da PD (B).

Secondo le attuali raccomandazioni (Gimelli *et al.*, 2021), l'esame prevede l'acquisizione di due scansioni planari, da effettuarsi a 15-30 minuti (*early*) e a 4 ore (*late*) dalla

somministrazione del radiofarmaco. La valutazione dell'esame, pur rimanendo basata sull'analisi visiva, può essere corroborata nei casi borderline da una successiva valutazione semiquantitativa, rapportando i valori di captazione cardiaca a quelli dell'*uptake* in sede mediastinica (*heart to mediastinum ratio*, H/M ratio), sia nelle immagini precoci sia in quelle tardive. Un ulteriore elemento ricavabile dalla semiquantificazione è il tasso di rilascio del tracciante in sede cardiaca tra le due acquisizioni (*washout rate*, WR). L'H/M ratio è un indice della funzionalità dei terminali nervosi del sistema simpatico, mentre il WR riflette l'integrità neuronale e il tono simpatico (Flotats *et al.*, 2010).

Nei soggetti con PD è stata dimostrata una diminuzione della captazione di MIBG a livello cardiaco associata a una riduzione dell'H/M ratio. Quest'ultimo risulta ridotto in circa l'80% dei soggetti con PD in fase precoce e nell'85% dei casi nelle fasi più tardive. Il rapporto cuore-mediastino tende a diminuire con il progredire della malattia: risulta già ridotto in circa la metà dei pazienti con PD in stadio 1 di Hoehn e Yahr, per poi diminuire ulteriormente negli stadi più avanzati (Orimo *et al.*, 1999).

Pur non potendo escludere con certezza una diagnosi di PD in caso di MIBG nella norma, la positività di questo esame è inserita tra i criteri supportivi all'interno dei criteri diagnostici dell'MDS (Postuma *et al.*, 2015).

Numerosi studi sono stati effettuati sull'utilizzo dell'MIBG cardiaca per la diagnosi differenziale tra PD e altre forme di sindrome extrapiramidale su base neurodegenerativa, dal momento che nei parkinsonismi atipici generalmente non è presente denervazione cardiaca. Tuttavia, in una minoranza di soggetti affetti da MSA è possibile riscontrare una riduzione della captazione di MIBG a livello cardiaco (Nagayama *et al.*, 2010). Va tenuto in considerazione che la captazione cardiaca di MIBG può essere alterata anche in presenza di alcune patologie cardiache, quali lo scompenso, le cardiopatie dilatative e la cardiopatia ischemica cronica (Milan *et al.*, 2018).

In una metanalisi (Orimo *et al.*, 2012) sono state stimate sensibilità e specificità cumulative dei diversi indici dell'MIBG nella diagnosi differenziale tra PD e altri parkinsonismi degenerativi. Se si considera il late-H/M ratio, la sua sensibilità è 89.7% (95% CI: 81.6%-94.5%) e la specificità 82.6% (95% CI: 60.2%-93.7%), mentre l'early-H/M ratio ha una sensibilità dell'82.6% (95% CI: 71.4%-90%) e una specificità dell'89.2% (95% CI: 59.5%-97.9%). Nella diagnosi differenziale tra early-PD e parkinsonismi atipici, particolarmente difficile sulla base della sola clinica, il late-H/M ratio all'MIBG cardiaca presenta una sensibilità del 94.1% (95% CI: 31.7%-99.8%) e specificità 80.2% (95% CI: 47%-94.9%). Pur presentando sensibilità simili a quelle della PET con FDG, quest'ultima metodica sembra avere una specificità superiore. Tuttavia, la PET è un esame di più difficile interpretazione rispetto alla scintigrafia con MIBG (Brumberg *et al.*, 2020).

Nei pazienti affetti da PD, l'MIBG cardiaca potrebbe essere utile per distinguere diversi fenotipi clinici. Infatti, i soggetti PD che hanno una captazione relativamente preservata di MIBG sembrerebbero avere un minor carico di malattia per quanto riguarda soprattutto i sintomi non motori (Kim *et al.*, 2017).

Un possibile algoritmo diagnostico del PD sulla base di esami di medicina nucleare potrebbe prevedere l'utilizzo sia della DaT SPECT che dell'MIBG cardiaca, andando a valutare sia il sistema dopaminergico nigrostriatale che il sistema simpatico cardiaco, al fine di massimizzare l'accuratezza diagnostica, soprattutto nelle fasi più precoci della malattia (Langston, Wiley and Tagliati, 2018) (Figura 7). Infatti, la DaT SPECT è utile per effettuare diagnosi di PD, ma alcuni particolari casi di parkinsonismo atipico possono presentare riduzione dell'espressione del DaT. In questi casi, la valutazione dell'interessamento del sistema nervoso autonomo diventa dirimente.

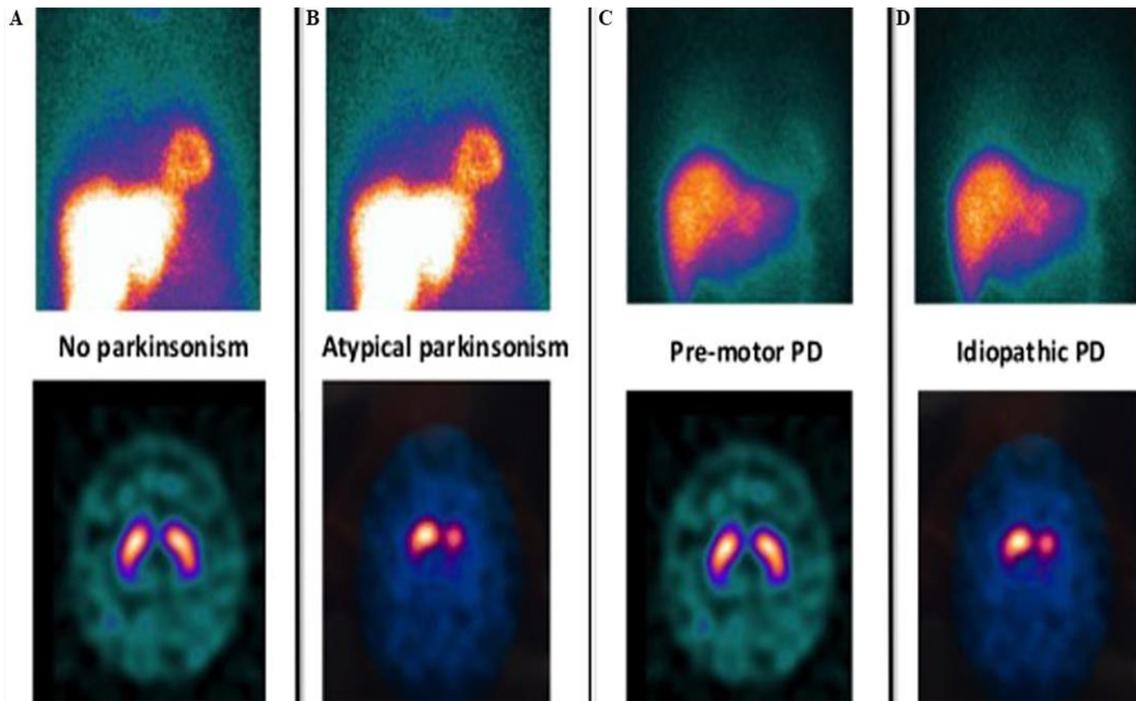


Figura 7: algoritmo diagnostico MIBG-DaT (Langston, Wiley and Tagliati, 2018). A) Disordini non parkinsoniani, entrambi negativi. B) Parkinsonismo atipico, MIBG negativo e DaT SPECT positiva. C) Pre-motor PD, con MIBG positivo e DaT SPECT negativa. D) PD, entrambi positivi.

Idealmente, questo algoritmo diagnostico potrebbe essere utile anche nell'individuare il PD in fase premotoria in soggetti a rischio in cui l'*imaging* funzionale dopaminergico non risulti ancora alterato, in quanto ci sono evidenze della possibilità che la denervazione cardiaca avvenga più precocemente (Miyamoto *et al.*, 2006; Langston, Wiley and Tagliati, 2018).

2 Studio Sperimentale: Relazione tra 123I-MIBG e sintomi non motori nei pazienti con malattia di Parkinson

2.1 Background

La malattia di Parkinson (PD) ad oggi è considerata non soltanto come un disordine motorio caratterizzato dal parkinsonismo, ma come una malattia sistemica, caratterizzata da numerosi deficit non motori, che includono: deficit cognitivi (demenza a corpi di Lewy [DLB, *dementia with Lewy bodies*]), depressione, ansia, sintomi psichiatrici, insufficienza autonoma, disturbi del sonno e alterazioni dell'olfatto.

Nonostante ci sia una correlazione stretta tra il disordine motorio e la presenza di corpi di Lewy con anormale aggregazione di α -sinucleina nella *pars compacta* della *substantia nigra* (SNc), i deficit non motori sono per la maggior parte indipendenti dalla patologia della SNc e ciò indicherebbe che differenti meccanismi convergono nel processo degenerativo.

Molteplici sintomi non motori insorgono prima di quelli motori e questa fase è definita "PD premotorio". Ciò è stato confermato sia dal follow up di pazienti affetti da questi sintomi premotori e che sviluppano successivamente una sindrome clinica completa di PD, sia da riscontri autoptici tipici. L'MIBG cardiaca potrebbe rappresentare un utile strumento non invasivo nell'individuazione precoce di questi pazienti con PD premotorio.

Mentre alcuni studi si sono concentrati sulla correlazione tra l'*uptake* cardiaco di MIBG e il PD premotorio, pochissimi dati hanno esplorato la relazione tra i sintomi non motori e l'*uptake* cardiaco di MIBG negli stadi precoci del PD.

I sintomi non motori del PD (NMS, *non-motor symptoms*) sono estremamente eterogenei e spesso aspecifici e pertanto molto difficili da indagare e identificare in maniera precoce.

Un utile strumento di *assessment* globale dei NMS nei pazienti con PD è rappresentato dalla *non-motor symptoms scale* (NMSS) (Chaudhuri *et al.*, 2007). Lo scopo dell'utilizzo di questa scala è quello di permettere una valutazione completa e quantitativa del quadro non motorio, al fine di identificare i problemi specifici del paziente e misurare i risultati di eventuali trattamenti. All'interno del questionario vengono indagati tutti i più noti sintomi non motori correlati al PD, quali stipsi, sincopi, astenia, disturbi del sonno, anedonia, ansia, depressione, allucinazioni, deficit cognitivi, disfunzioni urinarie e sessuali e disturbi dell'olfatto.

Questa scala ha l'intento di quantificare il carico globale di NMS nel paziente con PD. Per questo motivo, per ogni elemento valutato dalla scala vengono indagate la severità e la frequenza. Sommando i punteggi di tutti i domini si ottiene uno score totale che rispecchia il carico complessivo di NMS in quel paziente.

Gli score del NMSS sono correlati in misura lieve con parametri di avanzamento della malattia, quali la stadiazione di Hoehn e Yahr e l'UPDRS, ed in maniera più significativa con score di valutazione della qualità di vita, su cui gli NMS hanno un effetto rilevante (Chaudhuri *et al.*, 2007).

2.2 Scopo dello studio

Nel presente studio prospettico ci siamo proposti di correlare gli score relativi agli *items* misurati nel questionario NMSS e le variabili semiquantitative derivabili dall'imaging cardiaco con 123I-MIBG in pazienti *drug-naïve* con malattia di Parkinson *de novo*.

2.3 Pazienti e metodi

2.3.1 Pazienti

In questo studio prospettico sono stati arruolati presso l'Ospedale Policlinico San Martino 20 pazienti consecutivi affetti da PD. In questi pazienti, la diagnosi di PD è stata effettuata sulla base della clinica, supportata da metodiche di imaging funzionale, quali la DaT SPECT, l'MIBG cardiaca e la FDG-PET, al fine di escludere dallo studio pazienti con un quadro clinico legato a forme di parkinsonismo atipico (MSA, PSP, CBD) o secondario, ad altre patologie neurodegenerative (ad esempio la DLB) o al tremore essenziale.

Tutti i soggetti inclusi hanno una forma di PD *de novo*, in quanto sono stati arruolati nello studio al momento della diagnosi, verosimilmente in una fase relativamente precoce di malattia. I pazienti arruolati sono *drug-naïve*, in quanto non avevano mai ricevuto una terapia per il PD.

Durante la valutazione clinica dei soggetti sono stati misurati i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica in clinostatismo e in ortostatismo, per evidenziare l'eventuale presenza di ipotensione ortostatica. Inoltre, sono stati effettuati test cognitivi (MMSE, *mini mental state examination*) e sono state utilizzate scale di valutazione della gravità (*unified Parkinson's Disease rating scale*, UPDRS) e dell'estensione (stadiazione di Hoehn & Yahr) della patologia.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a scintigrafia cardiaca con MIBG e contestualmente è stata loro somministrata la scala NMSS per la valutazione dei NMS.

2.3.2 Metodi

2.3.2.1 *NMSS*

Per la valutazione dei sintomi non motori è stato utilizzato il questionario NMSS (*non-motor symptoms scale*), che è stato somministrato ai pazienti al momento dell'esecuzione delle indagini diagnostiche.

La NMSS è composta da 30 *items* (elementi), che considerano l'intero spettro dei possibili NMS e sono raggruppati in 9 domini: apparato cardiovascolare e mancamenti (dominio 1, composto da 2 elementi), sonno/fatica (dominio 2, composto da 4 elementi), umore/cognizione (dominio 3, composto da 6 elementi), problemi percettivi/allucinazioni (dominio 4, composto da 3 elementi), attenzione/memoria (dominio 5, composto da 3 elementi), tratto gastrointestinale (dominio 6, composto da 3 elementi), apparato urinario (dominio 7, composto da 3 elementi), funzioni sessuali (dominio 8, composto da 2 elementi) e miscellanea (dominio 9, composto da 4 elementi). L'ultimo dominio è formato da componenti non correlati l'uno con l'altro, dal momento che indaga il dolore, l'olfatto, le alterazioni del peso corporeo e la sudorazione.

Per ogni elemento, che corrisponde ad un sintomo/segno, viene effettuata una valutazione della frequenza e della gravità, assegnando un punteggio. I sintomi da valutare devono essere relativi all'ultimo mese. Il punteggio della frequenza varia da 1 a 4, in cui 1 corrisponde a "raramente" (frequenza inferiore ad 1 volta alla settimana), 2 corrisponde a "spesso" (1/settimana), 3 a "frequente" (più volte/settimana), 4 a "molto frequente" (ogni giorno o sempre). Per quanto riguarda il punteggio relativo alla gravità, si può assegnare 0 se il sintomo è assente, 1 se leggero, 2 se moderato e 3 se grave. I punteggi di gravità e frequenza vengono poi moltiplicati tra di loro per ottenere il punteggio totale relativo ad

ogni elemento. Sommando i punteggi dei vari elementi si possono ottenere i punteggi relativi ad ogni dominio. Sommando i punteggi di tutti i domini si ottiene uno score totale che rispecchia il carico complessivo di NMS in quel paziente.

2.3.2.2 MIBG cardiaca

Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla scintigrafia cardiaca con ¹²³I-MIBG.

L'esame prevede l'acquisizione di due scansioni planari, che sono state effettuate a 15-30 minuti (*early/precoce*) e a 4 ore (*late/tardiva*) dalla somministrazione del radiofarmaco.

Per l'acquisizione delle scansioni è stato utilizzato il macchinario Discovery® (GE Healthcare, Hatfield, Hertfordshire, UK). La somministrazione del radiofarmaco è avvenuta secondo le raccomandazioni italiane (Milan *et al.*, 2018), previa assunzione da parte del soggetto di perclorato di potassio, che determina il blocco dell'*uptake* di iodio a livello tiroideo saturando i trasportatori, onde evitare una distribuzione di ¹²³I-MIBG in corrispondenza della ghiandola stessa.

Tutte le acquisizioni sono state valutate in maniera visiva, per verificare la qualità e la correttezza dell'esame. Ai fini di questo studio è stata effettuata una valutazione semiquantitativa delle immagini, rapportando i valori di captazione cardiaca a quelli dell'*uptake* in sede mediastinica (*heart to mediastinum ratio*, H/M ratio) nelle immagini anteriori, sia in quelle precoci sia in quelle tardive. Sono stati ottenuti, pertanto, come indici l'H/M ratio precoce e l'H/M ratio tardivo.

Per ottenere il valore di captazione medio a livello cardiaco sono state poste delle ROI (*region of interest*) (Figura 8). Esistono diverse modalità per tracciarle, includendo o non includendo la cavità ventricolare: nel presente studio sono state tracciate ROI circolari intorno a tutto il cuore, includendo anche la cavità ventricolare. Invece, a livello del

mediastino superiore sono state tracciate delle ROI rettangolari. L'attività mediastinica viene utilizzata per normalizzare il valore di captazione cardiaca in relazione all'*uptake* di fondo, dal momento che la ROI viene posta nel mediastino superiore, cioè in una zona dove non sono presenti strutture captanti il tracciante in maniera significativa.

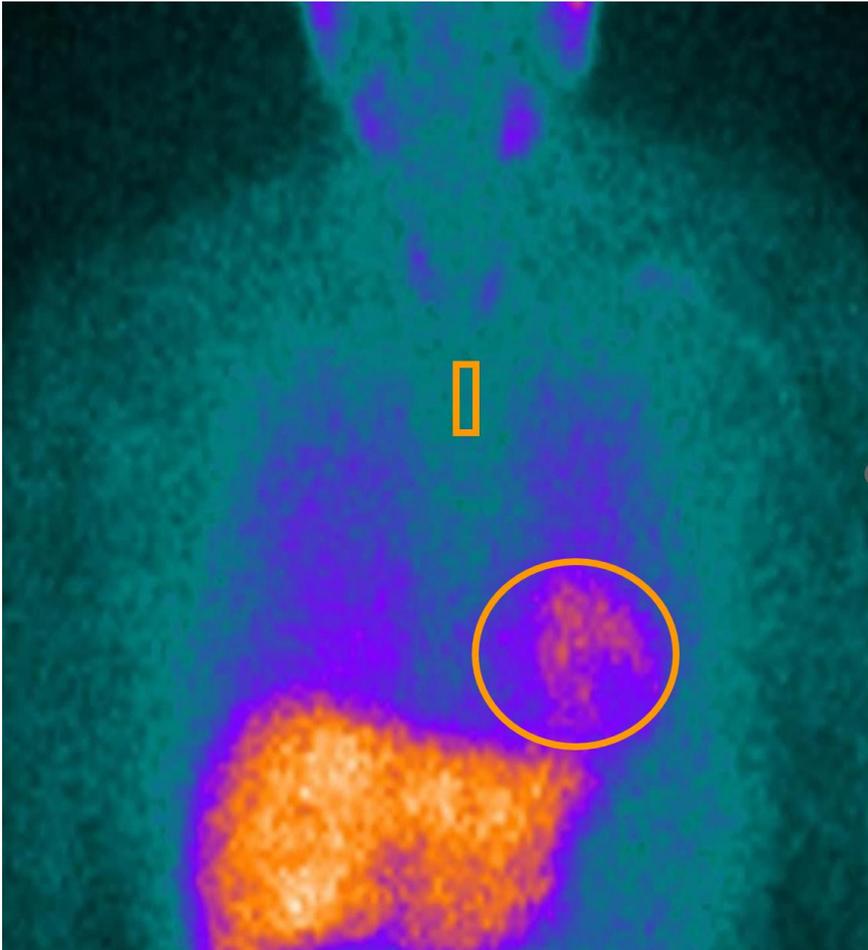


Figura 8: ROI circolare a livello cardiaco e ROI rettangolare a livello mediastinico.

Effettuando il rapporto tra i due valori di conteggio medio per pixel è stato ottenuto l'H/M ratio. Un ulteriore elemento ricavabile dalla semiquantificazione è il WR (*washout rate*), cioè il tasso di rilascio del tracciante in sede cardiaca tra l'acquisizione precoce e quella tardiva, il quale è un valore normalizzato per l'attività del mediastino ed espresso in

percentuale. Per calcolare questo parametro è stata utilizzata la seguente formula (Flotats *et al.*, 2010):

$$WR = \frac{[(He - Me) - (Hl - Ml) \times 1,21]}{(He - Me)} \times 100$$

H, *uptake* cardiaco; M, *uptake* mediastinico; e, scansione precoce; l, scansione tardiva.

2.3.2.3 Valutazione clinica

In tutti i pazienti sono state effettuate misurazioni della pressione arteriosa sistolica (SBP, *systolic blood pressure*) e diastolica (DBP, *diastolic blood pressure*) in clinostatismo e dopo 3 minuti di ortostatismo, per evidenziare eventuali variazioni ascrivibili alla presenza di ipotensione ortostatica, la quale è uno dei possibili sintomi non motori del PD, legato ad alterazioni del sistema nervoso autonomo.

È stato, inoltre, effettuato il test MMSE (Folstein, Folstein and McHugh, 1975), il quale è un test neuropsicologico utilizzato per valutare la presenza di decadimento cognitivo.

Questo test è costituito da 30 item, per un punteggio totale che va da 0 a 30. Un punteggio è considerato normale se maggiore o uguale a 25, ma esistono delle correzioni legate a caratteristiche del paziente, quali la sua scolarità. L'MMSE indaga diversi domini cognitivi, in particolare: orientamento nel tempo e nello spazio, registrazione di parole (memoria), attenzione e calcolo, richiamo alla memoria, linguaggio e prassia costruttiva.

Infine, sono state utilizzate le scale MDS-UPDRS e Hoehn e Yahr.

L'MDS-UPDRS è utilizzata per valutare la gravità del quadro clinico nel paziente con PD (Goetz *et al.*, 2008). La scala è suddivisa in 4 parti: le prime due parti indagano le esperienze non motorie della vita quotidiana (parte I) e le esperienze motorie della vita quotidiana (parte II) attraverso un questionario, la terza parte è la valutazione motoria svolta tramite esame obiettivo, mentre la quarta valuta le complicanze motorie. Ad ognuno dei 65 elementi della scala viene assegnato un punteggio da 0 (normale) a 4 (severo). Maggiore il punteggio globale, maggiore è la gravità della malattia e dei suoi effetti sulla vita del paziente.

La scala di Hoehn e Yahr è utilizzata per valutare estensione e progressione della malattia (Goetz *et al.*, 2004). Lo stadio 1 presenta un coinvolgimento monolaterale, lo stadio 2 un coinvolgimento bilaterale senza compromissione dell'equilibrio, lo stadio 3 corrisponde ad un coinvolgimento bilaterale con instabilità posturale e soggetto fisicamente indipendente, il 4 a malattia grave, con deambulazione ancora autonoma, mentre nello stadio 5 il soggetto è costretto a letto o sulla sedia a rotelle.

2.3.2.4 *Analisi statistica*

La distribuzione dei dati è stata valutata con il test di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili continue sono presentate come medie \pm deviazioni standard (DS), mentre le dicotomiche come numero assoluto (percentuale).

L'analisi di correlazione tra le variabili cliniche, cognitive e scintigrafiche è stata effettuata attraverso il test di Pearson, andando a calcolare il coefficiente r , tramite il programma SPSS® versione 26 (IBM corp., Armony, NY, USA), con un livello di significatività statistica posto a $p < 0,05$.

2.4 Risultati

Le caratteristiche demografiche e cliniche, i punteggi alla valutazione cognitiva, gli score alla NMSS e i dati semiquantitativi della scintigrafia cardiaca con 123I-MIBG sono presentati in Tabella 1.

	Media		DS
Età	72,35	±	7,53
Genere femminile	8		(40%)
MDS-UPDRS	28,67	±	17,04
Hoehn e Yahr	1,79	±	0,8
MMSE	26,38	±	4,82
Variazioni pressione arteriosa sistolica (3 minuti)	-11,40	±	14,54
Variazioni pressione arteriosa diastolica (3 minuti)	0,53	±	8,65
Punteggio totale NMSS	43,25	±	60,46
Apparato cardiovascolare/svenimenti	2,30	±	4,32
Sonno/fatica	5,20	±	7,26
Umore/cognizione	13,70	±	21,53
Problemi percettivi/allucinazioni	0,45	±	1,36
Attenzione/memoria	6,30	±	9,02
Tratto gastrointestinale	3,00	±	3,95
Apparato urinario	5,65	±	9,65
Funzioni sessuali	2,30	±	3,92
Miscellanea	4,35	±	9,62
H/M ratio tardivo	1,40	±	0,35
WR	45,29%	±	32,86%

Tabella 1: Caratteristiche demografiche, cliniche e di *imaging* scintigrafico del campione reclutato.

All'interno del campione reclutato, l'età media dei pazienti è risultata di 72,35±7,53 anni.

8 pazienti (40%) sono di sesso femminile e 12 (60%) di sesso maschile. Il valore della scala MDS-UPDRS è 28,67±17,04; nella scala Hoehn e Yahr 1,79±0,8. Il valore medio del

MMSE è $26,38 \pm 4,82$. I valori della variazione di SBP e DBP dopo 3 minuti di posizione ortostatica sono risultati rispettivamente $-11,4 \pm 14,5$ e $0,5 \pm 8,7$ mmHg.

Lo score totale medio ottenuto al questionario NMSS è stato di $43,3 \pm 60,5$, mentre i punteggi dei singoli domini sono risultati: $2,3 \pm 4,3$ nel dominio apparato cardiovascolare e mancamenti, $5,2 \pm 7,3$ in sonno/fatica, $13,7 \pm 21,5$ in umore/cognizione, $0,5 \pm 1,4$ in problemi percettivi/allucinazioni, $6,3 \pm 9$ in attenzione/memoria, 3 ± 4 nel dominio tratto gastrointestinale, $5,7 \pm 9,7$ in apparato urinario, $2,3 \pm 3,9$ in funzioni sessuali e $4,4 \pm 9,6$ in miscellanea. Il valore dell'H/M ratio tardivo è risultato $1,4 \pm 0,3$, mentre il WR $45,3\% \pm 32,9\%$.

L'analisi di correlazione (Tabella 2) ha dimostrato come lo score NMSS complessivo (Figura 1) sia inversamente associato con l'H/M ratio tardivo ($r=-0,498$, $p=0,025$) e direttamente associato al WR ($r=0,441$, $p=0,05$).

		H/M ratio tardivo	WR
Età	R	-,187	,437
	<i>P value</i>	,430	,054
Punteggio totale NMSS	R	-,498	,441
	<i>P value</i>	,025	,050
Apparato cardiovascolare / svenimenti	R	-,398	,356
	<i>P value</i>	,082	,124
Sonno/fatica	R	-,303	,443
	<i>P value</i>	,194	,050
Umore/cognizione	R	-,358	,341
	<i>P value</i>	,121	,141
Problemi percettivi/allucinazioni	R	-,369	,164
	<i>P value</i>	,109	,490
Attenzione/memoria	R	-,329	,074
	<i>P value</i>	,156	,756
Tratto gastrointestinale	R	-,556	,377
	<i>P value</i>	,011	,101
Apparato urinario	R	-,434	,537
	<i>P value</i>	,050	,015

Funzioni sessuali	R	-,425	,470
	P value	,062	,037
Miscellanea	R	-,175	,416
	P value	,461	,068
Variazioni SBP (3 minuti)	R	,515	-,216
	P value	,050	,439
Variazioni DBP (3 minuti)	R	,395	-,167
	P value	,145	,552
MMSE	R	,593	-,745
	P value	,033	,004
MDS-UPDRS	R	-,329	,095
	P value	,230	,737
Hoehn e Yahr	R	-,441	,198
	P value	,115	,498

Tabella 2: Analisi di correlazione secondo Pearson. Le correlazioni significative sono riportate in grassetto. R, coefficiente di correlazione. Il p value si riferisce al test a due code.

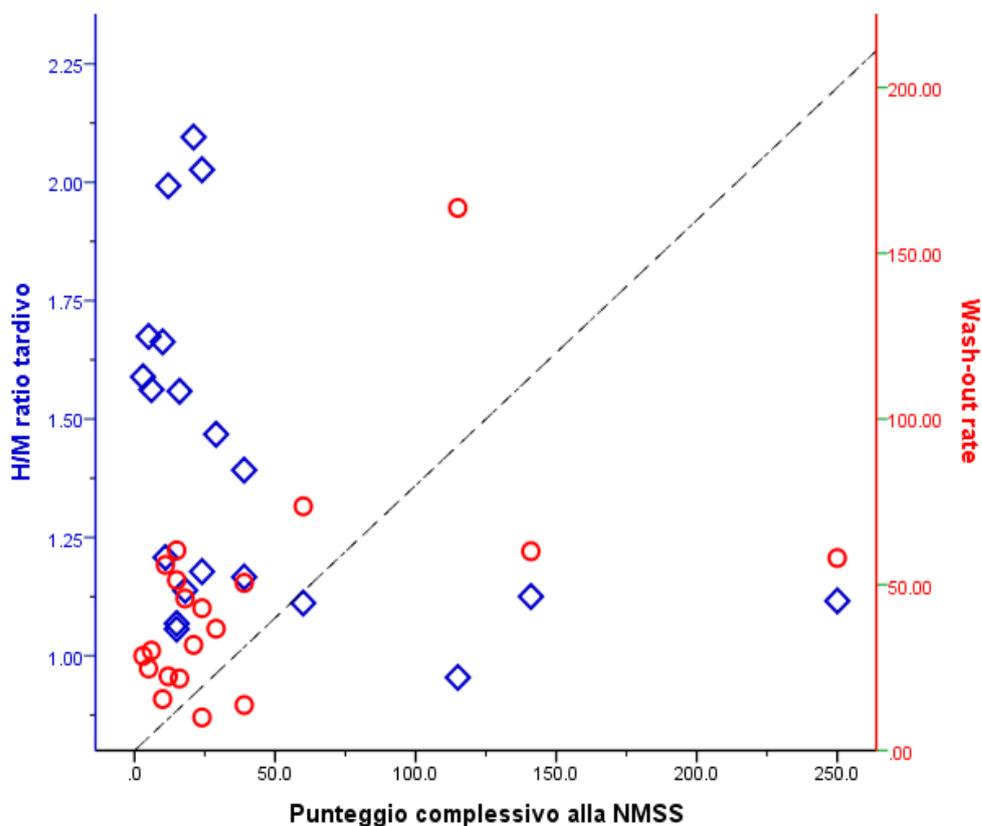


Figura 1: Correlazione tra il punteggio complessivo alla NMSS e H/M ratio tardivo (in blu) e WR (in rosso).

All'interno dei vari domini della NMSS, sono emerse ulteriori associazioni statisticamente significative. In particolare, sono risultati correlare in maniera inversa con l'H/M ratio tardivo il dominio "tratto gastrointestinale" ($r=-0,556$, $p=0,011$) e il dominio "apparato urinario" ($r=-0,434$, $p=0,05$), mentre hanno mostrato associazioni dirette con il WR i domini "sonno/fatica" ($r=0,443$, $p=0,05$), "apparato urinario" ($r=0,537$, $p=0,015$) e "funzioni sessuali" ($r=0,470$, $p=0,037$).

I punteggi ottenuti al MMSE (Figura 2) sono risultati direttamente correlati con l'H/M ratio tardivo ($r=0,593$, $p=0,033$), e inversamente associati al WR ($r=-0,745$, $p=0,004$).

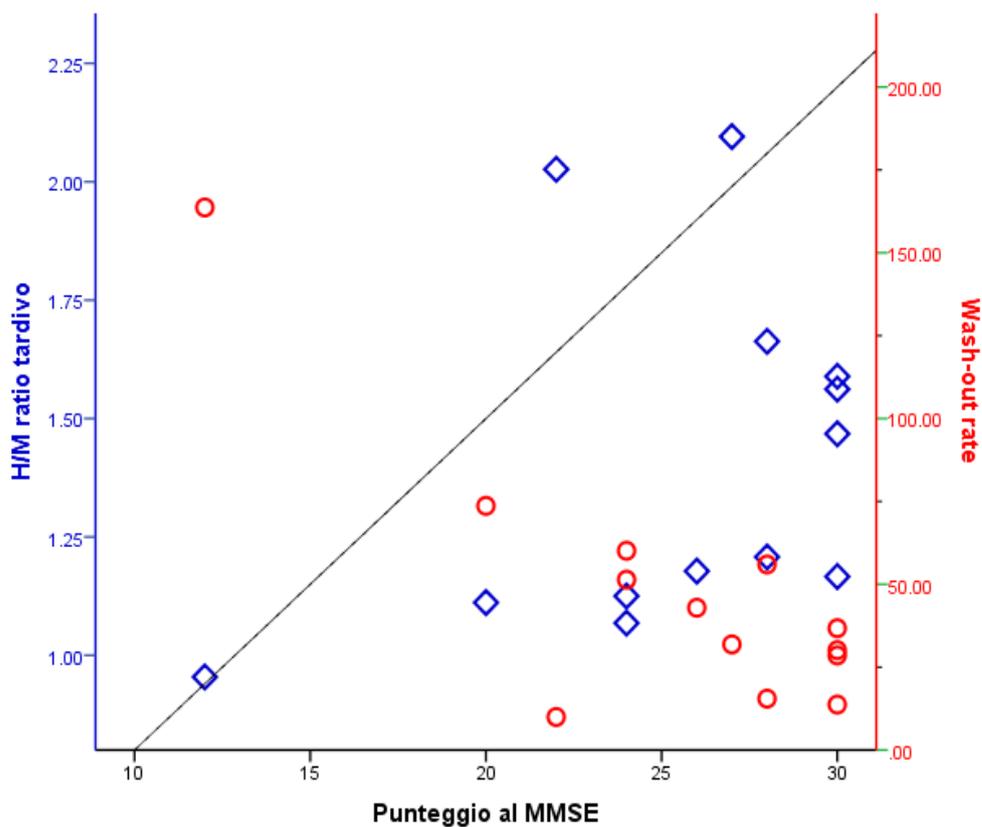


Figura 2: Correlazione tra il punteggio ottenuto al MMSE e H/M ratio tardivo (in blu) e WR (in rosso).

Infine, è stata osservata una diretta correlazione tra l'H/M ratio tardivo e le variazioni della SBP dopo 3 minuti in ortostatismo ($r=0,515$, $p=0,05$) (Figura 3).

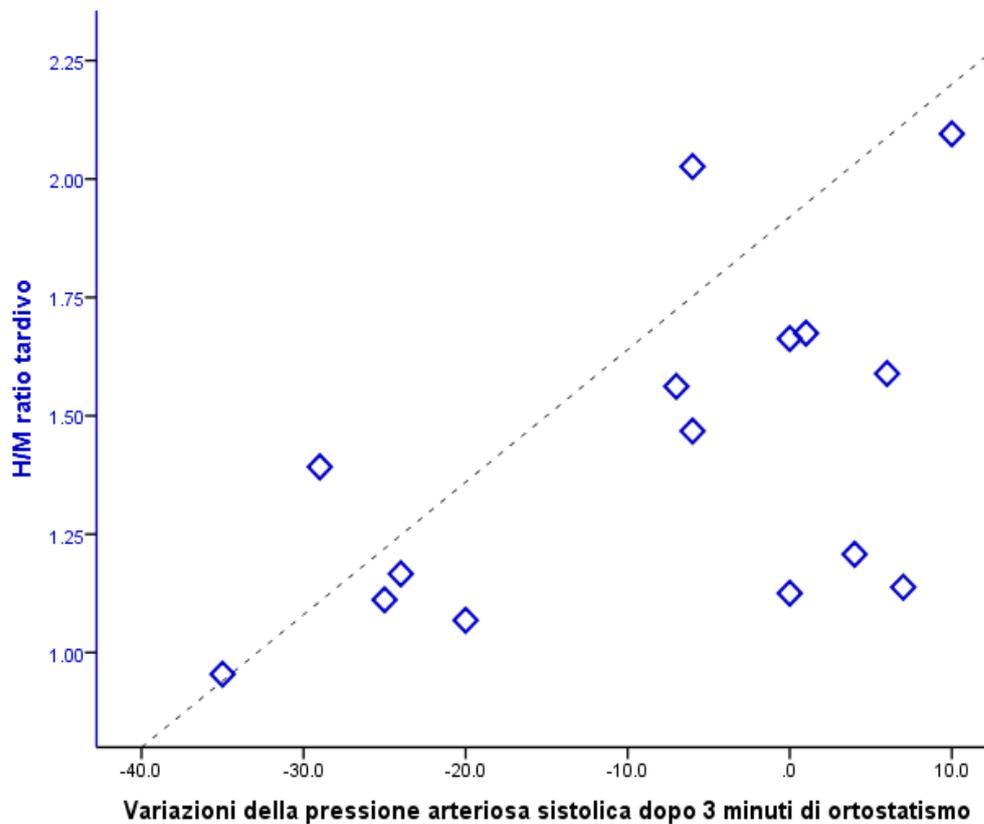


Figura 3: Correlazione tra le variazioni della pressione sistolica dopo 3 minuti di ortostatismo e l'H/M ratio tardivo.

Complessivamente, l'analisi di correlazione condotta all'interno del nostro campione ha evidenziato come un'aumentata denervazione noradrenergica miocardica sia associata a un maggior carico di disturbi non motori, sia riferiti sia obiettabili tramite rilevazione dei valori pressori, e ad una riduzione delle abilità cognitive.

2.5 Discussione

Nei pazienti con PD, l'*uptake* miocardico di ¹²³I-MIBG è significativamente ridotto, anche in assenza di alterazioni autonome clinicamente manifeste. Tuttavia, pochi studi hanno investigato direttamente la correlazione tra questa tecnica diagnostica e i sintomi non motori (NMS, *non-motor symptoms*). Questo studio ha dimostrato la correlazione tra gli indici dell'MIBG cardiaca e la severità dei NMS e, pertanto, questo esame scintigrafico può essere utile nello studio e nella diagnosi differenziale dei vari disturbi non motori potenzialmente correlabili al PD.

Disturbi del sonno

Le parasonnie e lo *sleep-talking* (sonniloquio) non sono rare nella prima infanzia, ma si riducono nell'età adulta. Si possono manifestare anche in soggetti anziani, ed il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) è stato estensivamente studiato in questa fascia d'età. I pazienti con RBD sembrano mettere in atto i propri sogni durante il sonno REM. I loro comportamenti sono tipicamente violenti, in accordo con il contenuto violento dei loro sogni, per cui i pazienti o i loro partner di letto possono subire danni fisici. La prevalenza stimata dei disturbi del sonno negli adulti è dello 0,4-0,5%, ma la frequenza è nettamente più elevata in alcune patologie neurodegenerative, in particolare PD, DLB e MSA. I meccanismi sottostanti all'RBD non sono ancora del tutto chiari. Tuttavia, modelli animali e casi di RBD sviluppatasi in seguito a lesioni del tronco encefalico (tegmento pontino, incluso il *locus coeruleus* e bulbo) hanno portato alla comprensione del fatto che l'RBD è causato dalla mancanza dell'atonìa muscolare tipica del sonno REM e dalla mancanza della normale soppressione dei generatori della locomozione durante il sonno REM. L'RBD può manifestarsi anche in assenza di patologie neurologiche, nella forma definita

idiopatica, sebbene i pazienti con questa forma di RBD possano in seguito sviluppare i segni motori del PD. Inoltre, un caso autoptico di perdita cellulare e corpi di Lewy nel locus coeruleus e nella substantia nigra aveva una storia di RBD. Tuttavia, è considerato difficile diagnosticare il PD in fasi così precoci, prima che compaiano ulteriori sintomi. Recentemente, numerosi report hanno descritto la presenza di una captazione ridotta di MIBG in pazienti con RBD idiopatica e assenza di caratteristiche motorie parkinsoniane. La denervazione simpatica cardiaca risulta essere più severa nell'RBD che nel PD in fase precoce. Ciò suggerisce che l'RBD potrebbe non essere semplicemente una forma premotoria di PD, ma che sarebbe associata ad alterazioni più diffuse rispetto a quelle riscontrabili nelle forme lievi di PD. Inoltre, un recente studio di imaging ha dimostrato che la denervazione cardiaca precede il danno nigrostriatale nei soggetti con RBD. Questo è a supporto dell'ipotesi che l'RBD rappresenti un rischio di sviluppo futuro di PD.

Disautonomia testimoniata da disturbi gastrointestinali urinari e della funzione sessuale

La costipazione è un sintomo comune nella popolazione geriatrica. Può svilupparsi in seguito alla riduzione del consumo di fibre con la dieta e alla diminuzione dell'esercizio fisico. Cause più rare includono la miopatia del muscolo liscio, la neuropatia vasculitica, l'amiloidosi e le malattie mitocondriali. Per quanto riguarda il PD, l'Honolulu Heart Program (Abbott *et al.*, 2001), che ha effettuato un follow-up per la ricerca di casi incidentali di PD per un periodo di 24 anni, ha dimostrato che i movimenti intestinali infrequenti sono associati ad un maggior rischio di PD. Tuttavia, risulta estremamente difficile diagnosticare casi così precoci di PD solamente sulla base di questo fattore. Con l'aggiunta di informazioni provenienti dall'MIBG si potrebbe ottenere un supporto nella diagnosi differenziale tra le diverse possibili eziologie.

Ipotensione ortostatica

L'ipotensione posturale (o ipotensione ortostatica) riflette l'insufficienza della vasocostrizione riflessa nella metà inferiore del corpo, che conduce ad una riduzione della pressione arteriosa sistolica di almeno 20 mmHg entro 3 minuti dal passaggio alla posizione ortostatica o dal raggiungimento della posizione di 60 gradi nel *tilt table test*.

L'ipotensione ortostatica è frequentemente accompagnata da intorpidimento dei piedi (ad esempio nella neuropatia diabetica) o da difficoltà nella marcia e disfunzione urinaria (ad esempio nella MSA, patologia che interessa in maniera preferenziale le cellule pregangliari del simpatico spinale). Quando l'ipotensione ortostatica compare senza altre manifestazioni neurologiche, solitamente con evidenza di un'insufficienza autonoma maggiormente diffusa, viene chiamata insufficienza autonoma pura (PAF, *pure autonomic failure*, una patologia che interessa le fibre vasomotorie del simpatico periferico). Nonostante per definizione nella PAF siano assenti altre manifestazioni neurologiche, uno studio di follow-up per un periodo di 10 anni ha mostrato che alcuni pazienti con PAF sviluppano in seguito le manifestazioni cliniche complete del PD. Inoltre, studi anatomopatologici sui casi di PAF hanno evidenziato la presenza di neuriti di Lewy positivi per l' α -sinucleina nei nervi simpatici periferici, suggerendo che la PAF rappresenti uno stadio precoce di PD. Tuttavia, è considerato difficile effettuare la diagnosi di stadi così precoci di PD esclusivamente sulla base di questo elemento. Una riduzione dell'*uptake* di MIBG è stata dimostrata anche nella PAF. Pertanto, sembra che la PAF sia una condizione in grado di suggerire un rischio futuro di sviluppare il PD. La scintigrafia cardiaca con MIBG potrebbe essere utile a scopo di diagnosi differenziale tra gli stadi precoci del PD e le altre eziologie dell'insufficienza autonoma.

2.6 Conclusioni

Storicamente, la scintigrafia cardiaca con ¹²³I-MIBG è considerata un utile biomarcatore per la diagnosi di PD anche in fase prodromica. Tuttavia, la precoce alterazione dell'MIBG nelle fasi premotorie di malattia ha indicato questo tipo di imaging come un biomarcatore di stato piuttosto che un biomarcatore di progressione o prognosi nei pazienti con PD. Il nostro studio ha dimostrato una capacità di questo tracciante di correlare con specifici sintomi di malattia anche in pazienti già diagnosticati come PD, potenzialmente contribuendo alla diagnosi differenziale in fase precoce anche in presenza di presentazioni atipiche ed alla definizione del sottotipo di malattia nell'eterogeneo spettro del PD.

Bibliografia

Aarsland, D., Zaccai, J. and Brayne, C. (2005) 'A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease.', *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 20(10), pp. 1255–1263. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.20527>.

Abbott, R.D. *et al.* (2001) 'Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease', *Neurology*, 57(3), pp. 456–462. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.57.3.456>.

Antonini, A. *et al.* (2003) '123I-Ioflupane/SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy', *Neurological Sciences*, 24(3), pp. 149–150. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10072-003-0103-5>.

Arnaldi, D. *et al.* (2016) 'Functional neuroimaging and clinical features of drug naive patients with de novo Parkinson's disease and probable RBD', *Parkinsonism & Related Disorders*, 29, pp. 47–53. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.031>.

Ascherio, A. and Schwarzschild, M.A. (2016) 'The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention', *The Lancet Neurology*, 15(12), pp. 1257–1272. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7).

Balestrino, R. and Schapira, A.H.V. (2020) 'Parkinson disease', *European Journal of Neurology*, 27(1), pp. 27–42. Available at: <https://doi.org/10.1111/ene.14108>.

Bartels, A.L. *et al.* (2006) 'Striatal dopa and glucose metabolism in PD patients with freezing of gait.', *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 21(9), pp. 1326–1332. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.20952>.

Bauckneht, M. *et al.* (2018) 'Presynaptic dopaminergic neuroimaging in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis', *Sleep Medicine Reviews*, 41, pp. 266–274. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.04.001>.

Bega, D. *et al.* (2021) 'Clinical utility of DaTscan in patients with suspected Parkinsonian syndrome: a systematic review and meta-analysis', *npj Parkinson's Disease*, 7(1), p. 43. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00185-8>.

Berg, D. *et al.* (2021) 'Prodromal Parkinson disease subtypes — key to understanding heterogeneity', *Nature Reviews Neurology*, 17(6), pp. 349–361. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00486-9>.

Berti, V. *et al.* (2010) 'Brain metabolic correlates of dopaminergic degeneration in de novo idiopathic Parkinson's disease', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(3), pp. 537–544. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1259-x>.

Bloem, B.R., Okun, M.S. and Klein, C. (2021) 'Parkinson's disease', *The Lancet*, 397(10291), pp. 2284–2303. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X).

Borghammer, P. and Van Den Berge, N. (2019) 'Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis', *Journal of Parkinson's Disease*. Edited by T. van Laar, 9(s2), pp. S281–S295. Available at: <https://doi.org/10.3233/JPD-191721>.

Braak, H. *et al.* (2003) 'Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease', *Neurobiology of Aging*, 24(2), pp. 197–211. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9).

- Brigo, F. *et al.* (2014) ‘ $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT}$ SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson’s disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis’, *European Journal of Neurology*, 21(11), pp. 1369–e90. Available at: <https://doi.org/10.1111/ene.12444>.
- Brumberg, J. *et al.* (2020) ‘Differential diagnosis of parkinsonism: a head-to-head comparison of FDG PET and MIBG scintigraphy’, *npj Parkinson’s Disease*, 6(1), p. 39. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41531-020-00141-y>.
- Cerri, S., Mus, L. and Blandini, F. (2019) ‘Parkinson’s Disease in Women and Men: What’s the Difference?’, *Journal of Parkinson’s Disease*, 9(3), pp. 501–515. Available at: <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>.
- Chaudhuri, K.R. *et al.* (2007) ‘The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson’s disease: Results from an international pilot study’, *Movement Disorders*, 22(13), pp. 1901–1911. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.21596>.
- Chaudhuri, K.R., Healy, D.G. and Schapira, A.H.V. (2006) ‘Non-motor symptoms of Parkinson’s disease: diagnosis and management.’, *The Lancet. Neurology*, 5(3), pp. 235–245. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8).
- Doder, M. *et al.* (2003) ‘Tremor in Parkinson’s disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study.’, *Neurology*, 60(4), pp. 601–605. Available at: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000031424.51127.2b>.
- Eckert, T. *et al.* (2005) ‘FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders’, *NeuroImage*, 26(3), pp. 912–921. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.012>.
- Eidelberg, D. *et al.* (1994) ‘The Metabolic Topography of Parkinsonism’, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 14(5), pp. 783–801. Available at: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1994.99>.
- Espay, A.J., LeWitt, P.A. and Kaufmann, H. (2014) ‘Norepinephrine deficiency in Parkinson’s disease: The case for noradrenergic enhancement: Norepinephrine Deficiency in PD’, *Movement Disorders*, 29(14), pp. 1710–1719. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.26048>.
- Even, C. and Weintraub, D. (2012) ‘Is depression in Parkinson’s Disease (PD) a specific entity?’, *Journal of Affective Disorders*, 139(2), pp. 103–112. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.07.002>.
- Fazio, C., Loeb, C. and Seitun, A. (2019) *Neurologia di Fazio - Loeb*. Roma: SEU.
- Flotats, A. *et al.* (2010) ‘Proposal for standardization of ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology’, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(9), pp. 1802–1812. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1491-4>.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. and McHugh, P.R. (1975) ‘“Mini-mental state”’, *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), pp. 189–198. Available at: [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
- Garcia-Borreguero, D., Larrosa, O. and Bravo, M. (2003) ‘Parkinson’s disease and sleep’, *Sleep Medicine Reviews*, 7(2), pp. 115–129. Available at: <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0229>.
- Garcia-Garcia, D. *et al.* (2012) ‘Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson’s disease’, *European Journal of Nuclear*

Medicine and Molecular Imaging, 39(11), pp. 1767–1777. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2198-5>.

Gimelli, A. *et al.* (2021) ‘The role of myocardial innervation imaging in different clinical scenarios: an expert document of the European Association of Cardiovascular Imaging and Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine’, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 22(5), pp. 480–490. Available at: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab007>.

Goetz, C.G. *et al.* (2004) ‘Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson’s disease’, *Movement Disorders*, 19(9), pp. 1020–1028. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.20213>.

Goetz, C.G. *et al.* (2008) ‘Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results: MDS-UPDRS: Clinimetric Assessment’, *Movement Disorders*, 23(15), pp. 2129–2170. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.22340>.

Hely, M.A. *et al.* (2008) ‘The Sydney multicenter study of Parkinson’s disease: The inevitability of dementia at 20 years: Twenty Year Sydney Parkinson’s Study’, *Movement Disorders*, 23(6), pp. 837–844. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.21956>.

Holtbernd, F. *et al.* (2014) ‘Abnormal metabolic network activity in REM sleep behavior disorder’, *Neurology*, 82(7), pp. 620–627. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000130>.

Horsager, J. *et al.* (2020) ‘Brain-first versus body-first Parkinson’s disease: a multimodal imaging case-control study’, *Brain*, 143(10), pp. 3077–3088. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa238>.

Huang, C. *et al.* (2007) ‘Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson’s disease’, *NeuroImage*, 34(2), pp. 714–723. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.003>.

Iranzo, A. *et al.* (2017) ‘Dopamine transporter imaging deficit predicts early transition to synucleinopathy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: DAT-SPECT in REM Sleep Behavior Disorder’, *Annals of Neurology*, 82(3), pp. 419–428. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.25026>.

Jankovic, J. (2008) ‘Parkinson’s disease: clinical features and diagnosis’, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), pp. 368–376. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>.

Juh, R. *et al.* (2004) ‘Different metabolic patterns analysis of Parkinsonism on the 18F-FDG PET’, *European Journal of Radiology*, 51(3), pp. 223–233. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(03\)00214-6](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(03)00214-6).

Kalia, L.V. and Lang, A.E. (2015) ‘Parkinson’s disease’, *The Lancet*, 386(9996), pp. 896–912. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).

Kim, J.-S. *et al.* (2017) ‘Normal “heart” in Parkinson’s disease: is this a distinct clinical phenotype?’, *European Journal of Neurology*, 24(2), pp. 349–356. Available at: <https://doi.org/10.1111/ene.13206>.

- Kordower, J.H. *et al.* (2013) 'Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease', *Brain*, 136(8), pp. 2419–2431. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awt192>.
- Langston, J.W., Wiley, J.C. and Tagliati, M. (2018) 'Optimizing Parkinson's disease diagnosis: the role of a dual nuclear imaging algorithm', *npj Parkinson's Disease*, 4(1), p. 5. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0041-9>.
- de Lau, L.M.L. and Breteler, M.M.B. (2006) 'Epidemiology of Parkinson's disease.', *The Lancet. Neurology*, 5(6), pp. 525–535. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9).
- Loane, C. *et al.* (2013) 'Serotonergic loss in motor circuitries correlates with severity of action-postural tremor in PD.', *Neurology*, 80(20), pp. 1850–1855. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318292a31d>.
- Marek, K. *et al.* (2014) 'Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study', *Neurology*, 82(20), pp. 1791–1797. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000424>.
- Marshall, V.L. *et al.* (2009) 'Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: A 3-year European multicenter study with repeat [¹²³I]FP-CIT SPECT', *Movement Disorders*, 24(4), pp. 500–508. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.22108>.
- Meles, S.K. *et al.* (2020) 'Abnormal pattern of brain glucose metabolism in Parkinson's disease: replication in three European cohorts', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(2), pp. 437–450. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04570-7>.
- Meyer, P.T. *et al.* (2017) '¹⁸F-FDG PET in Parkinsonism: Differential Diagnosis and Evaluation of Cognitive Impairment', *Journal of Nuclear Medicine*, 58(12), pp. 1888–1898. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.186403>.
- Milan, E. *et al.* (no date) 'a cura del Gruppo Italiano di Cardiologia Nucleare (GICN)', p. 42.
- Miyamoto, T. *et al.* (2006) 'Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder', *Neurology*, 67(12), pp. 2236–2238. Available at: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249313.25627.2e>.
- Morbelli, S. *et al.* (2020) 'EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(8), pp. 1885–1912. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04817-8>.
- Nagayama, H. *et al.* (2010) 'Abnormal cardiac [(123)I]-meta-iodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy.', *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25(11), pp. 1744–1747. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.23338>.
- Orimo, S. *et al.* (1999) '123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(2), pp. 189–194. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.2.189>.
- Orimo, S. *et al.* (2005) 'Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease.', *Acta neuropathologica*, 109(6), pp. 583–588. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-005-0995-7>.
- Orimo, S. *et al.* (2012) '123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: A systematic review and meta-analysis',

Parkinsonism & Related Disorders, 18(5), pp. 494–500. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.01.009>.

Pagano, G., Niccolini, F. and Politis, M. (2014) ‘Imaging in Parkinson’s disease’, p. 5.

Palermo and Ceravolo (2019) ‘Molecular Imaging of the Dopamine Transporter’, *Cells*, 8(8), p. 872. Available at: <https://doi.org/10.3390/cells8080872>.

Papapetropoulos, S. *et al.* (2006) ‘Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson’s disease patients with visual hallucinations.’, *Parkinsonism & related disorders*, 12(4), pp. 253–256. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.10.005>.

Pfeiffer, R.F. (2016) ‘Non-motor symptoms in Parkinson’s disease’, *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, pp. S119–S122. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>.

Poewe, W. (2006) ‘The natural history of Parkinson’s disease’, *Journal of Neurology*, 253(S7), pp. vii2–vii6. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00415-006-7002-7>.

Poewe, W. (2008) ‘Non-motor symptoms in Parkinson’s disease’, *European Journal of Neurology*, 15(s1), pp. 14–20. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x>.

Politis, M. *et al.* (2010) ‘Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures.’, *Neurology*, 75(21), pp. 1920–1927. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181feb2ab>.

Politis, M. (2014) ‘Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice’, *Nature Reviews Neurology*, 10(12), pp. 708–722. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.205>.

Postuma, R.B. *et al.* (2012) ‘Identifying prodromal Parkinson’s disease: Pre-Motor disorders in Parkinson’s disease’, *Movement Disorders*, 27(5), pp. 617–626. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.24996>.

Postuma, R.B. *et al.* (2015) ‘MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria’, *Movement Disorders*, 30(12), pp. 1591–1601. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.26424>.

Reijnders, J.S.A.M. *et al.* (2008) ‘A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson’s disease: The Prevalence of Depression in PD’, *Movement Disorders*, 23(2), pp. 183–189. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.21803>.

Remy, P. *et al.* (2005) ‘Depression in Parkinson’s disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system’, *Brain*, 128(6), pp. 1314–1322. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awh445>.

Schapira, A.H.V., Chaudhuri, K.R. and Jenner, P. (2017) ‘Non-motor features of Parkinson disease’, *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), pp. 435–450. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>.

Schindlbeck, K.A. *et al.* (2020) ‘Metabolic Network Abnormalities in Drug-Naïve Parkinson’s Disease’, *Movement Disorders*, 35(4), pp. 587–594. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.27960>.

Shannon, K.M. *et al.* (2012) ‘Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson’s disease? Evidence from 3 cases.’, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 27(6), pp. 716–719. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.25020>.

Sisson, J.C. *et al.* (no date) 'Metaiodobenzylguanidine as an Index', p. 5.

Suwijn, S.R. *et al.* (2015) 'The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review', *EJNMMI Research*, 5(1), p. 12. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13550-015-0087-1>.

Tang, C.C. *et al.* (2010) 'Abnormalities in Metabolic Network Activity Precede the Onset of Motor Symptoms in Parkinson's Disease', *Journal of Neuroscience*, 30(3), pp. 1049–1056. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4188-09.2010>.

Varrone, A. *et al.* (2001) '[123I]-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy', *Movement Disorders*, 16(6), pp. 1023–1032. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.1256>.

Vingerhoets, F.J.G. *et al.* (1997) 'Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion?', *Annals of Neurology*, 41(1), pp. 58–64. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.410410111>.