



Università degli Studi di Cagliari



Università degli Studi di Sassari

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN NEUROLOGIA

Direttore Sede Amministrativa Prof. Giovanni Defazio

Direttore Sede Aggregata Prof. GianPietro Sechi

Ecografia parenchimale cerebrale nella pratica clinica: studio retrospettivo ultrasonografico di una popolazione di pazienti affetti da sindrome parkinsoniana

Relatore

Prof. GianPietro Sechi

Tesi di specializzazione di:

Dott.ssa Claudia Frau

Correlatore

Prof. Sandro Sanguigni

Dott.ssa Caterina Bagella

Esame di Diploma anno accademico 2018/2019

| | |
|--|-----------|
| Sommario | |
| Introduzione | 5 |
| CAPITOLO 1: Malattia di Parkinson: inquadramento generale | 6 |
| Neuropatologia | 7 |
| Epidemiologia | 8 |
| Eziologia..... | 8 |
| Clinica | 9 |
| Diagnosi | 11 |
| Terapia..... | 16 |
| CAPITOLO 2: Vulnerabilità della sostanza nera | 18 |
| Dall'ipotesi di Braak alla iperecogenicità della sostanza nera..... | 18 |
| Fisiopatologia della iperecogenicità della SN | 18 |
| CAPITOLO 3: Transcranial Brain Parenchyma Sonography | 20 |
| Metodica..... | 20 |
| Piani di insonazione e corrispondenti strutture ecografiche cerebrali..... | 22 |
| Vantaggi e limiti della metodica | 27 |
| CAPITOLO 4: Semeiotica sonologica nei disturbi del movimento | 28 |
| Semeiotica sonologica nella malattia di Parkinson | 28 |
| Semeiotica sonologica nei parkinsonismi atipici..... | 29 |
| CAPITOLO 5: Parte Sperimentale | 32 |
| Scopo dello studio | 32 |
| Materiali e metodi..... | 32 |
| Risultati..... | 33 |
| DISCUSSIONE e CONCLUSIONI..... | 41 |
| BIBLIOGRAFIA | 48 |

Introduzione

La malattia di Parkinson è la seconda patologia neurodegenerativa più frequente che colpisce il 2-3% della popolazione sopra i 65 anni.[1]

Attualmente la diagnosi della MP è nella pratica, ancora prevalentemente clinica, infatti né la TAC e la Risonanza Magnetica dell'encefalo, né le più moderne tecniche di neuroimaging, mostrano dei pattern specifici di malattia.

Il quadro clinico, tuttavia, soprattutto all'esordio, può essere sfumato o incompleto, per cui la diagnosi può risultare difficile. Occorre ricordare che quando si manifestano i tipici sintomi motori, più del 60% dei neuroni nigrostriatali è già andato perduto.[2]

L'Ecografia parenchimale cerebrale è una tecnica diagnostica che permette la valutazione non invasiva del parenchima cerebrale e del sistema ventricolare. Essa è in grado di visualizzare la sostanza nera (SN) del mesencefalo che appare compromessa nella MP e di altre strutture del diencefalo, quali il rafe mediano e il nucleo lenticolare, che possono essere alterate in alcune forme atipiche di parkinsonismo ed essere quindi utili nella diagnosi differenziale.

L'iperecogenicità della SN riscontrabile nella MP possiede un alto valore predittivo diagnostico e molti studi dimostrano che può precedere l'esordio clinico dei tipici sintomi motori.

Scopo di questa tesi è stato quello di sottoporre una popolazione di pazienti affetti da parkinsonismo (con diagnosi di MP, parkinsonismo atipico e secondario) ad ecografia del parenchima cerebrale e verificare come possa essere un valido strumento diagnostico di supporto nella pratica clinica.

CAPITOLO 1: Malattia di Parkinson: inquadramento generale

La malattia di Parkinson (MP) è una malattia neurodegenerativa, a eziologia sconosciuta, definita clinicamente dall'associazione di tremore, bradicinesia e rigidità a cui si può associare l'instabilità posturale, anche se quest'ultima compare generalmente nelle fasi tardive di malattia.

Da un punto di vista neuropatologico si caratterizza per la presenza di degenerazione della SN (pars compacta) con presenza di specifiche inclusioni cellulari, i corpi di Levy.[1]

Gli studi biochimici hanno permesso di dimostrare una deplezione in dopamina nello striato, come conseguenza del depauperamento neuronale della SN.

A livello dello striato la dopamina infatti rilasciata dalle fibre nigro-striatali, a partenza dalla SN-pars compacta-, possiede il ruolo di modulare i circuiti motori talamo-corteccia motoria-nuclei della base, importanti per il controllo del movimento.

La dopamina, esercita un duplice ruolo funzionale, facilitando la via diretta, che agisce in senso eccitatorio sulla corteccia, e inibendo la via indiretta, che invece esercita un blocco dell'azione eccitatoria sulla corteccia motoria. Nei soggetti sani si ha un equilibrio tra questi due sistemi che viene meno in corso di MP e da cui derivano i sintomi tipici della malattia.[1]

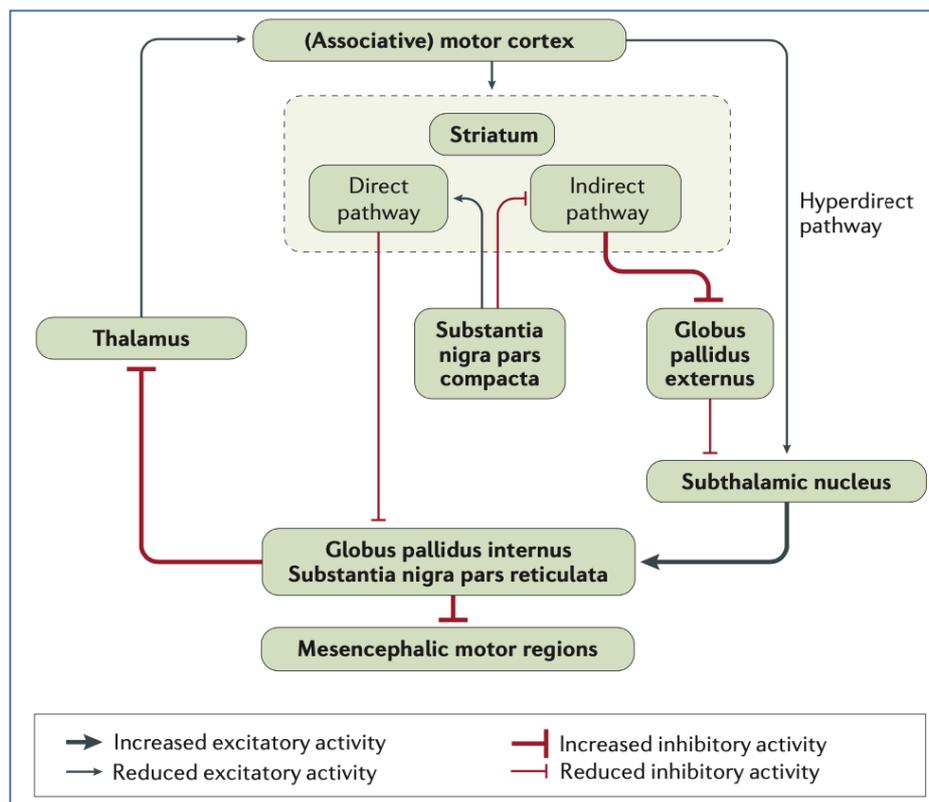


Figura 1 Patofisiologia della MP: circuito diretto e indiretto. [1]

Neuropatologia

Le alterazioni istopatologiche caratteristiche della malattia includono la rarefazione neuronale con deplezione quasi costante dei neuroni pigmentati della SN (pars compacta) e l'accumulo di una proteina intracellulare, detta alfa-sinucleina, a formare delle inclusioni citoplasmatiche ialine, con alone periferico chiaro, definiti "Corpi di Levy". I corpi di Levy non costituiscono un reperto patognomonico della MP, essendo presenti anche in altre patologie degenerative quali l'atassia-telengectasia, Paralisi Sovranucleare Progressiva (PSP), Degenerazione Cortico-Basale (DCB), Malattia di Alzheimer, nonché nel normale invecchiamento. [3]

L'alfa-sinucleina è una proteina costituita da 140 aminoacidi, la cui funzione fisiologica non è ancora ben compresa. Probabilmente gioca un ruolo nelle funzioni sinaptiche e mitocondriali. Quando l'alfa-sinucleina acquista proprietà neurotossiche, da iniziale proteina solubile che è diviene un monomero che inizialmente forma oligomeri i quali poi accrescendosi divengono delle fibrille di alfa-sinucleina formando così i famosi corpi di Levy. Sono stati proposti diversi triggers che indurrebbero questo processo di neurotossicità della alfa-sinucleina quali **1)** una relativa sovrapproduzione della proteina stessa, **2)** la presenza di mutazioni che inducono un *misfolding* e **3)** l'oligomerizzazione o la compromissione dei sistemi di smaltimento della alfa-sinucleina nativa o *misfolded*. Una progressiva disfunzione, legata anche all'invecchiamento dei sistemi di proteolisi potrebbero giocare un ruolo importante nell'accumulo dell'alfa sinucleina.[1]

Nel 10% di persone con età superiore ai 60 anni, deceduta in assenza di chiari sintomi neurologici, sono stati riscontrati in alcune aree cerebrali i corpi di Levy. Questa condizione potrebbe rappresentare quindi una precoce fase presintomatica della MP.[4]

Braak et al. hanno supposto che la progressione degli accumuli di alfa-sinucleina dalla fase presintomatica a quella sintomatica e conseguentemente l'evoluzione della malattia, non avvenga casualmente, ma diffonda lungo dei pathways tra aree cerebrali vulnerabili e che gli autori hanno arbitrariamente suddiviso in sei stadi. La degenerazione neuronale della MP pare inizi a livello del midollo allungato (nucleo motore dorsale del vago e nucleo del nervo glossofaringeo) e dei bulbi olfattivi, diffondendosi solo successivamente al restante tronco encefalico, sino al coinvolgimento più tardivo (nello stadio III di Braak) della pars compacta della SN. La patologia proseguirebbe poi in senso rostrale giungendo ad interessare la corteccia nelle fasi avanzate corrispondenti al VI stadio.[5]

Sono stati proposti diversi meccanismi per cui le cellule neuronali andrebbero incontro a morte, tra i quali la disfunzione del sistema lisosomiale e proteosomiale, la disfunzione mitocondriale, l'accumulo di ferro, lo stress ossidativo e la neuroinfiammazione.

Un ulteriore meccanismo, che tenta di spiegare l'accumulo dell'alfa-sinucleina è stato proposto. Secondo la teoria "*prion-like*", una volta che gli aggregati di alfa-sinucleina si sono formati all'interno di un

neurone, questi possono essere trasferiti alle cellule limitrofe e indurre aggregazione di alfa-sinucleina nella nuova cellula ospite. Inizialmente verrebbero a essere interessate alcune aree cerebrali, per poi diffondere nel corso di anni o decenni ad altre aree, così come proposto dalla teoria di Braak. Come questa, tale modello ritiene che i primi siti di accumulo dell'alfa sinucleina possano essere il sistema nervoso enterico e il bulbo olfattivo, da cui derivano i sintomi prodromici della malattia (costipazione, anosmia) per poi insorgere i sintomi motori, una volta che viene a essere interessata la SN. Recenti studi hanno suggerito che anche il microbiota intestinale possa influire sull'attività cerebrale, influenzando la patofisiologia delle sinucleinopatie.[6]

Seppur i meccanismi che regolano la morte neuronale non siano compresi a pieno, si ritiene certo che i sintomi motori compaiono quando il numero dei neuroni dopaminergici si è ridotto di oltre il 50%.[1] Quindi è ormai chiaro che si arriva alla diagnosi quando gran parte del danno si è già verificato.

Epidemiologia

L'incidenza della MP varia da 5 a 35 casi/100 000 abitanti/anno. La malattia è rara prima dei cinquant'anni, ma la sua incidenza cresce di 5-10 volte dalla sesta alla nona decade di vita. Durante i primi dieci anni di malattia la mortalità è sovrapponibile a quella della popolazione sana, ma essa aumenta con l'evoluzione della malattia. È doppiamente più frequente negli uomini, piuttosto che nelle donne, probabilmente per un effetto protettivo degli ormoni sessuali femminili.

Nel determinare l'incidenza della malattia giocano un ruolo sinergico l'etnia, il background genetico e ambientale.[1]

Per esempio è ormai noto che l'esposizione a certi fattori ambientali, quali pesticidi, o i traumi cranici, aumentano il rischio di sviluppare MP, mentre altri, quali tabacco e caffeina, sembra ne esercitino uno protettivo.[7] Il principale fattore di rischio, come per altre malattie neurodegenerative rimane tuttavia l'invecchiamento.[4]

Eziologia

Nella maggior parte dei casi la MP è idiopatica. Tuttavia in un 5-10% dei casi si riscontrano delle mutazioni in dei geni specifici che si ritiene essere la causa della malattia.[8][vedi fig. 2]

Queste forme di Parkinson possono essere trasmesse con modalità autosomica dominante o autosomica recessiva.

Tra le forme a trasmissione autosomica dominante vanno incluse quelle legate a mutazioni del SNCA (PARK1/PARK4) e del gene LRRK2 (PARK 8).

Il gene SNCA codifica per l'alfa-sinucleina e mutazioni così come duplicazioni e triplicazioni del gene correlano con un fenotipo clinico che si caratterizza, oltre che per i sintomi cardinali, anche per una

severa disfunzione autonoma, disturbi dell'eloquio, disturbi del comportamento e declino cognitivo. Nei primi stadi di malattia si ha una buona risposta alla Levodopa.

Diverse mutazioni a carico del gene leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) che codifica per la proteina dardarina sono state individuate, ma la G2019S è la più diffusa mutazione legata al Parkinson.[9]

Il quadro clinico è essenzialmente sovrapponibile a quello della MP anche se presenta un decorso più benigno e meno tendenza ad andare incontro a demenza.

Tra le forme a trasmissione recessiva, ricordiamo quelle legate a mutazioni a carico dei geni Parkin (PARK2), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7) che culminano in un danno della funzionalità mitocondriale. Il quadro clinico si caratterizza per un esordio giovanile (< 40 anni), per una buona risposta alla terapia dopaminergica e frequentemente per la presenza di disturbi nella deambulazione, tremore a riposo degli arti inferiori e distonia degli arti. Sono possibili anche disturbi comportamentali, mentre i sintomi bulbari, l'iposmia e il decadimento cognitivo sono piuttosto rari.[4]

Un'altra condizione genetica in grado di aumentare la suscettibilità della malattia è la mutazione in eterozigosi del gene codificante per l'enzima glucocerebrosidasi (GBA), aumentandone il rischio di circa 5 volte. Mutazioni dello stesso gene in omozigosi sono responsabili della Malattia di Gaucher.[10]

| | Pathological aggregates | Comments |
|----------------------------|--|---|
| Parkinsonism | | |
| Parkin | Substantia-nigra degeneration but usually no Lewy bodies | Recessive, young onset |
| PINK1 | No pathology reported | Recessive, young onset |
| DJ-1 | No pathology reported | Recessive, young onset |
| ATP13A2 | No pathology reported | Recessive young onset |
| Parkinson's disease | | |
| α-synuclein | Lewy bodies | Dominant point mutations and duplications. Genetic variability contributes to disease |
| LRRK-2 | Usually Lewy bodies | Dominant mutations |
| GBA | Lewy bodies | Dominant loss of function mutations increase risk |

GBA=glucocerebrosidase. LRRK-2=leucine rich repeat kinase 2. PINK1=PTEN-induced putative kinase 1.

Figura 2 Geni associati alle forme ereditarie di Parkinson.[4]

Clinica

La MP descritta per la prima volta da James Parkinson nel 1817, tradizionalmente definita come disturbo del movimento è in realtà una patologia decisamente più complessa, includente sintomi cognitivi, neuropsichiatrici e altre manifestazioni non motorie.[11]

Le manifestazioni motorie cardine sono rappresentate dal tremore, rigidità e bradicinesia. Vi può essere associata anche l'instabilità posturale, generalmente tardiva e se presente fin dall'esordio della malattia suggerisce una diagnosi alternativa. Generalmente le manifestazioni motorie sono asimmetriche con un lato del corpo più compromesso all'inizio della malattia.

L'esordio di malattia è spesso insidioso, tanto da essere sottostimato ed è rappresentato nel 60% dei casi dal tremore.

Il tremore parkinsoniano è tipicamente un tremore a riposo, con una frequenza di 4-6 scosse al secondo. Le situazioni di stress emotivo, la fatica, il calcolo mentale sono tipiche condizioni che comportano un'esacerbazione del tremore, che invece si attenua quando il paziente è più tranquillo o durante il sonno. Coinvolge solitamente un arto e in particolare quando coinvolge i segmenti distali dell'arto superiore viene descritto come "contar-monete" per il movimento del pollice contro l'indice, come se si facessero ruotare piccoli oggetti. Esordisce solitamente unilateralmente per poi diffondere controlateralmente dopo diversi anni. Si può localizzare anche a livello del mento, delle gambe, delle labbra, della mandibola mentre raramente coinvolge la testa.

La bradicinesia è una generalizzata lentezza nel movimento e riduzione della velocità e ampiezza quando si compiono movimenti ripetuti. È presente nel 80% dei pazienti all'esordio. Solitamente il paziente riferisce difficoltà nella manualità fine, incoordinazione e quindi progressiva difficoltà ad assolvere semplici compiti come abbottonare gli abiti, allacciarsi le scarpe, effettuare il doppio click con il mouse. Quando ad essere interessati sono gli arti inferiori il paziente lamenta difficoltà a salire le scale o uscire dalla portiera di un'automobile. La deambulazione avviene lentamente e a piccoli passi, i movimenti pendolari sono notevolmente ridotti o aboliti del tutto. Anche l'avvio della marcia è particolarmente difficoltoso: il paziente ha la sensazione di avere i piedi incollati al suolo e dopo diversi tentativi inizia a camminare. Il tentativo di cambiare direzione o il passaggio attraverso spazi stretti avvengono con difficoltà tanto da portare al blocco motorio o *freezing*.

Nelle fasi avanzate di malattia il paziente tende ad assumere un atteggiamento del tronco in flessione che favorisce una tendenza alla anteropulsione che può evidenziarsi con "accelerazione dell'andatura", come se il paziente inseguisse il proprio centro di gravità che si chiama festinazione. Altri segni associati sono la perdita progressiva della mimica facciale, la scrittura che diviene irregolare realizzando la tipica micrografia del parkinsoniano e il linguaggio che si fa monotono, lento fino alla disartria che può rendere la parola intellegibile.

La rigidità, sintomo caratteristico e pressoché costante, si definisce come una resistenza continua al movimento passivo. Come il tremore e la bradicinesia ha un esordio unilaterale e tipicamente dallo stesso lato del tremore quando presente. Colpisce tutti i gruppi muscolari con il progredire della patologia, fino a determinare il tipico atteggiamento posturale del parkinsoniano, definito

camptocormia, vale a dire il capo e il tronco in lieve flessione, le spalle in avanti, le braccia aderenti al torace, gli avambracci semiflessi ed intraruotati, le cosce addotte e in modesta flessione rispetto al tronco, le gambe leggermente flesse e i piedi in posizione di iniziale varismo.

L'instabilità posturale è un'alterazione dei riflessi posturali centrali che causa una sensazione di disequilibrio e tendenza alla caduta. Poiché tende a comparire tardivamente nel decorso della MP, la tendenza alla caduta che compare all'inizio è piuttosto indicativa di altre forme di parkinsonismo, quali Paralisi Sovranucleare Progressiva (PSP) o Atrofia Multisistemica (MSA).

Accanto ai sintomi motori, i pazienti affetti da MP lamentano quasi sempre dei disturbi che possono precedere i sintomi motori di qualche decade. Tra questi vanno contemplati dei disturbi sensitivi soggettivi quali parestesie e crampi muscolari, pur non essendoci direttamente una compromissione delle vie sensitive.

Spesso vi sono delle limitazioni nella motilità oculare estrinseca quali ridotta velocità delle saccadi. Vi possono essere associate disfunzioni autonome di vario grado quali aumento della sudorazione, costipazione, alterazioni della termoregolazione e ipotensione ortostatica. Quest'ultima, in particolare si ha in circa il 10% dei pazienti e quando compare fin dalle prime fasi della malattia induce a pensare a un'altra diagnosi. Anche i disturbi del sonno (REM behaviours disorders), sono evenienze assai frequenti.

Per quanto riguarda le alterazioni cognitive, è nota la presenza di turbe dell'affettività (abulia, depressione) così come la possibilità che vi possa essere associato un deterioramento cognitivo. Le funzioni cognitive coinvolte più spesso sono l'attenzione, la memoria, le capacità visuo-spaziali e le funzioni esecutive (come la capacità di pianificare e di passare da una strategia all'altra).[11]

La Unified Parkinson's Disease Rating Scale, anche nota con la sigla UPDRS, sottoposta a revisione dalla Movement Disorders Society (MDS) – MDS UPDRS – è la scala maggiormente utilizzata nella valutazione della prognosi della MP.[12]

Diagnosi

L'osservazione dei corpi di Levy nel mesencefalo, in sede di esame autoptico, è solitamente considerata la prova definitiva che il paziente soffre di MP, ma in accordo con la MDS, nella pratica clinica, il gold standard è rappresentato da un neurologo esperto nei disturbi del movimento, in grado di riconoscere i segni e sintomi tipici della malattia.

Secondo la MDS per poter formulare una diagnosi di MP occorre prima di tutto che il paziente abbia un parkinsonismo che è basato sulla presenza delle tre manifestazioni motorie cardine: bradicinesia in associazione al tremore o rigidità o entrambi. Una volta appurato che il paziente possiede un

parkinsonismo vi si può formulare una diagnosi di MP clinicamente definito o clinicamente probabile.
[vedi fig. 3]

La diagnosi di **MP clinicamente definito** richiede la **presenza di parkinsonismo**, **l'assenza di criteri di esclusione** (segni cerebellari o disturbi della motilità oculare, paralisi di sguardo verticale, parkinsonismo dei soli arti inferiori, parkinsonismo iatrogeno, assenza di una chiara risposta alla terapia dopaminergica, disturbi corticali), la **presenza di almeno due criteri di supporto** (la risposta alla terapia dopaminergica – occorre ricordare che il tremore tende a rispondere poco alla terapia dopaminergica, mentre migliorano di più bradicinesia e rigidità - tremore a riposo in un arto, la comparsa di discinesia correlate alla levodopa, la presenza di perdita dell'olfatto o denervazione alla scintigrafia miocardica con la metaiodobenzilguanidina -MIBG-), **l'esclusione di red flags**, che potrebbero indurre a una diagnosi alternativa (una rapida progressione dei disturbi della deambulazione rendendo indispensabili l'uso di una sedia a rotelle, rapido esordio di sintomi bulbari, disfunzioni respiratorie, severi disturbi autonomici quali ipotensione ortostatica, ritenzione/incontinenza urinaria nei primi cinque anni dall'esordio, cadute frequenti nei primi tre anni dall'esordio, anterocollo nei primi dieci anni, l'assenza di qualche sintomo non motorio, segni piramidali, parkinsonismo bilaterale e simmetrico).

La diagnosi di MP clinicamente probabile richiede l'assenza dei criteri di esclusione, ammette la presenza di una red flag controbilanciata però da almeno un criterio di supporto (non sono ammessi più di due red flags).[13]

Step 1: diagnosis of parkinsonism (core feature)

- Presence of bradykinesia as a slowness of movement and a decrement in amplitude or speed (or progressive hesitations or halts) as movements are continued
- In combination with at least one of: rigidity and/or rest tremor

Step 2: determining Parkinson disease as the cause of parkinsonism with two levels of diagnostic certainty

Diagnosis of clinically established Parkinson disease requires all three of the below parameters:

- Absence of absolute exclusion criteria. These criteria include clinical or imaging evidence for alternate diagnoses of parkinsonism, such as atypical parkinsonism, drug-induced parkinsonism or essential tremor.
- Two or more supportive criteria. These include L-DOPA responsiveness, the presence of classic rest tremor, the presence of L-DOPA-induced dyskinesias, the presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy.
- No red flags. This refers to features that are unusual but not absolutely exclusionary for Parkinson disease, for example, the rapid progression of gait impairment that requires wheelchair use or the development of severe autonomic failure within 5 years after onset.

Diagnosis of clinically probable Parkinson disease requires:

- Absence of absolute exclusion criteria (mentioned above)
- Presence of red flags (mentioned above) that are counterbalanced by supportive criteria

For a full listing of absolute exclusion criteria, red flags and supportive criteria see REF. 118.

MDS, International Parkinson and Movement Disorder Society.

Figura 2 Criteri diagnostici MP.[1]

La Risonanza Magnetica (RM) deve essere eseguita per escludere patologie *Parkinson-like* quali stroke lacunari o idrocefalo ma non è necessaria quando un paziente giunge all'osservazione del neurologo con una forma classica di MP, nessun altro segno neurologico e una buona risposta alla terapia con Levodopa. La RM può essere certamente d'aiuto nelle forme atipiche di parkinsonismo, dove alcuni reperti neuroradiologici sono altamente suggestivi (il "segno del colibrì" nella PSP per l'atrofia del tegmento del mesencefalo con allargamento del III ventricolo e della cisterna interpeduncolare, il "segno della croce" nella MSA per atrofia del troncoencefalo).

Delle tecniche di risonanza avanzate promettono di offrire maggiore sensibilità rispetto alla convenzionale RM nel discriminare la MP dalle forme atipiche di parkinsonismo, ma queste non sono attualmente disponibili in tutti i centri e sono gravate da importanti costi.

La SPECT con Datscan, che utilizza un marcatore del trasportatore presinaptico della dopamina, che è ridotto nella degenerazione del sistema nigro-striatale, può essere d'aiuto in certi scenari quando la diagnosi non è chiara. Può distinguere i pazienti affetti da MP e quelli da parkinsonismi associati a degenerazione della via nigro-striatale pre-sinaptico dai controlli o pazienti affetti da tremore essenziale,

ma non può differenziare tra gli affetti da MP e quelli da parkinsonismo atipico. Inoltre occorre ricordare che mentre la sensibilità dell'esame è alta sia all'esordio che nelle fasi avanzate di malattia, la specificità è alta nelle fasi avanzate ma lo è solo del 67% nelle fasi precoci. Inoltre non va sottovalutato il fatto che in tale procedura vengono usati radioisotopi che si fissano al recettore ed emettono radiazioni (da cui si ricostruisce l'imaging) che vanno però ad interagire con un sistema già ampiamente deteriorato.

Pertanto il ricorso alla SPECT con Datscan deve essere incoraggiato solo in determinati contesti:

- pazienti in cui la diagnosi non è chiara dopo valutazioni cliniche seriate
- pazienti con probabile parkinsonismo iatrogeno
- pazienti con tremore candidati alla Deep brain stimulation (DBS) quando non è chiaro se tale tremore sia legato a una MP, al tremore essenziale o a una distonia.

Nel parkinsonismo vascolare, talvolta è possibile riscontrare una lieve riduzione del re-uptake, dovuto a lesioni del sistema nigro-striatale o nuclei della base.

Va ricordato che vi possono essere dei pazienti con "Datscan negativo" definiti "scans without evidence of dopaminergic deficit" o SWEDDS. Si tratta generalmente di pazienti che hanno un tremore distale a riposo o posturale agli arti superiori rassomigliante un MP all'esordio ma essi non rispondono alla terapia dopaminergica e evolvono verso la MP.[14]

La FDG-PET, che si basa sul metabolismo del glucosio, mostra che nei pazienti affetti da MP si ha un incremento del metabolismo glucidico nel pallido, nel putamen e nel ponte mentre viceversa un decremento del metabolismo si osserva in certe regioni frontali e parieto-occipitali.

La scintigrafia miocardica con metaiodobenzilguanidina (MIBG) viene utilizzata per la valutazione dell'innervazione ortosimpatica del miocardio. Mentre nei pazienti affetti da MP si ha una riduzione della captazione del marcatore, nei parkinsonismi atipici la captazione risulta essere integra. Fa eccezione la Demenza a corpi di Levy dove si ha una ridotta captazione del radiofarmaco.

All'esordio i sintomi possono essere non conclamati del tutto e pertanto la possibilità di errore può esserci e si è visto che, in centri specializzati nei disturbi del movimento, può esserlo anche del 24%. [1]

Diagnosi Differenziale

Le principali condizioni patologiche con cui la MP entra in diagnosi differenziale sono rappresentate dalla Atrofia Multisistemica (MSA), Paralisi Sovranucleare Progressiva (PSP), Degenerazione Cortico-Basale (DCB), il tremore essenziale, il parkinsonismo iatrogeno e parkinsonismo vascolare.

Atrofia Multisistemica (MSA): Costituisce anch'essa una sinucleinopatia, anche se la deposizione dell'alfa-sinucleina avviene nell'oligodendrogliia piuttosto che nei neuroni. I pazienti affetti da MSA presentano un quadro di parkinsonismo rigido-acinetico a cui si associano vari gradi di disautonomia

(sintomi urinari, disfunzione erettile negli uomini, ipotensione ortostatica), sintomi cerebellari e segni piramidali. In base ai sintomi e segni motori preponderanti possiamo classificare due fenotipi clinici diversi: MSA con predominante parkinsonismo (MSA-p) e MSA con prevalente compromissione cerebellare (MSA-c). Il principale sintomo motorio può variare nel tempo e così anche la denominazione di MSA-p o MSA-c. Nella MSA-p i sintomi motori si caratterizzano per acinesia/bradicinesia, rigidità, tremore d'azione e/o posturale, instabilità posturale e frequenti cadute. Si possono associare segni piramidali e movimenti involontari come emiballismo, corea e specifiche forme di distonia (orofacciale, la sindrome di Pisa-flessione laterale del tronco, del collo e del capo). La camptocormia e l'anterocollo sono facilmente riscontrabili. Nella variante MSA-c predominano invece i segni e sintomi cerebellari. La disfagia si riscontra invece in entrambe le forme. In 2/3 dei pazienti si associa un disturbo del sonno REM. La simmetria dei sintomi e la scarsa risposta alla levodopa permettono di escludere una diagnosi di MP, sebbene soprattutto all'inizio molti pazienti possano presentare una buona risposta alla terapia dopaminergica.

Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP): A differenza della MSA che è una sinucleinopatia, nella PSP si riscontra accumulo della proteina tau in diverse regioni cerebrali come nucleo subtalamico, tetto del mesencefalo, nuclei oculomotori e così via a cui corrispondono differenti fenotipi clinici. La variante classica, Sindrome di Steele- Richardson-Olzewski, si caratterizza per la presenza di un parkinsonismo (bradicinesia con micrografia, rigidità assiale) associato a frequenti cadute (generalmente all'indietro), oftalmoparesi sopranucleare, disartria, disfagia, paralisi pseudobulbare, deterioramento cognitivo e disturbi del sonno. Il paziente tende ad avere una deambulazione a base allargata con il tronco tendente all'indietro, a differenza del paziente parkinsoniano che tende all'antiflessione. Ulteriore differenza è l'infrequenza dei disturbi del sonno REM (frequenti nelle sinucleinopatie) mentre è più facile riscontrare l'insonnia.

PSP-parkinsonismo: è una delle varianti della PSP, che esordisce con un parkinsonismo lateralizzato, tremore, bradicinesia e spesso, almeno inizialmente, risponde al trattamento con Levodopa.

Sindrome Cortico-Basale (DCB): Il quadro clinico è costituito da un parkinsonismo (rigidità delle gambe, bradicinesia, instabilità posturale, tremore) con spiccata simmetria a cui si associano distonia (della mano o del piede), mioclono, aprassia ideomotoria, afasia e il fenomeno dell'arto alieno. Vi è un'importante compromissione delle funzioni cognitive, caratterizzante questa forma di parkinsonismo, con la memoria episodica che è generalmente preservata. Considerata l'elevata eterogeneità dei sintomi motori si preferisce utilizzare oggi il termine di "Sindrome corticobasale" riservando il termine "Degenerazione Corticobasale a quei casi confermati istologicamente".

Tremore essenziale: è spesso diagnosticato erroneamente come MP. La bradicinesia è solitamente assente e il tremore è spesso d'azione. La presenza di un tremore della testa o della voce, la familiarità per tremore, l'integrità dell'olfatto supportano la diagnosi di tremore essenziale.

L'associazione tra MP e tremore essenziale è stata ampiamente documentata. È noto che una sottoclasse di pazienti affetti da tremore essenziale possono poi sviluppare una MP conclamata.[15]

Demenza a corpi di Levy: si caratterizza clinicamente per la presenza di allucinazioni, fluttuazioni cognitive e parkinsonismo. Altri sintomi associati sono le cadute frequenti, sincopi, disfunzioni autonome, sensibilità ai neurolettici, alterazioni del sonno.

Accanto alle forme prettamente neurodegenerative, vanno menzionate senza dubbio le forme di parkinsonismo secondarie, ossia quelle legate all'impiego di farmaci antipsicotici che bloccano la via dopaminergica, quelle legate all'uso di tossine, a traumi cranici, disturbi metabolici, infezioni, o a lesioni vascolari a livello dei nuclei della base. In particolare nel parkinsonismo vascolare il paziente presenta una storia di ipertensione e clinicamente si caratterizza per difficoltà nella deambulazione per una maggiore compromissione degli arti inferiori, modesta bradicinesia, rigidità e lieve ipomimia. Generalmente non hanno tremore a riposo, e la risposta alla Levodopa è scarsa.

Terapia

Allo stato attuale non esiste una terapia risolutiva o quanto meno incidente sulla progressione della patologia, ma unicamente farmaci sintomatici in grado cioè di compensare i sintomi causati dalla deplezione dopaminergica. L'impiego di queste terapie ha comunque comportato un sostanziale miglioramento della qualità di vita dei pazienti e minore disabilità.

L'inizio del trattamento, nel malato di MP va modulato in base all'età del paziente, ai sintomi preponderanti e più invalidanti, allo stadio di malattia e alle comorbilità.

La Levodopa è il trattamento più ampiamente usato. Essa è il precursore naturale della dopamina in cui viene convertita dall'enzima decarbossilasi aromatica. Viene somministrato in associazione con degli inibitori delle decarbossilasi periferiche (carbidopa o benserazide) per ridurre gli effetti collaterali gastro-enterici (nausea, vomito) e cardio-circolatori (ipotensione ortostatica). La Levodopa induce nella maggior parte dei casi un rapido miglioramento della sintomatologia e in particolare della rigidità e dell'acinesia, portando a un considerevole miglioramento della qualità di vita. Accanto agli effetti benefici va però ricordato che la maggior parte dei pazienti, dopo un certo numero di anni, tende a sviluppare una serie di complicanze e fluttuazioni quali *wearing off*, fluttuazioni on-off, discinesie, turbe psichiche e vegetative, per le quali è pratica comune ritardare il più possibile l'inizio della terapia utilizzando prima, se possibile, farmaci alternativi. Tuttavia quest'ultimo concetto è oggi dibattuto in quanto non si è sicuri se tali manifestazioni cliniche siano effettivamente dovute all'uso della Levodopa

o all'evoluzione della malattia. Tra i farmaci alternativi ricordiamo i dopamino-agonisti, inibitori delle MAO-B, l'amantadina, gli inibitori delle COMT.

Le terapie avanzate sono rappresentate dalla DUODOPA ossia l'infusione intradigiunale di Levodopa, l'infusione di apomorfina e la stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation-DBS). La DBS prevede l'impianto di un elettrodo stimolante nel nucleo subtalamico o nel globus pallidus interno e trova indicazione nei pazienti affetti da MP con forte tremore non controllato dalla terapia farmacologica o se a questa sono intolleranti.

CAPITOLO 2: Vulnerabilità della sostanza nera

Dall'ipotesi di Braak alla iperecogenicità della sostanza nera

È ampiamente noto che nei malati di MP, gli aggregati di alfa-sinucleina costituiscono il substrato neuropatologico dei corpi di Levy e della morte neuronale responsabili poi dei sintomi della malattia. Tali corpi di Levy apparirebbero precocemente nella malattia e diffonderebbero attraverso le sinapsi neuronali in maniera retrograda, secondo l'ipotesi di Braak, e indurrebbero così disfunzione neuronale e morte cellulare. Tuttavia il sistema di propagazione dei corpi di Levy non sarebbe consistente con questo semplice modello, ma sarebbe dipendente da dei fattori intrinseci alle cellule o al microambiente circostante.[16]

Alla base della MP vi è una “vulnerabilità” della sostanza nera ancora prima che compaiano i sintomi motori.[17]

Nel Parkinson monogenico legato a mutazione del gene PINK1, i portatori asintomatici della mutazione mostrano l'iperecogenicità della SN in maniera simile ai parenti affetti che hanno già palesato la malattia.[18]

Portatori asintomatici con normale o ridotta captazione del tracciante pre-sinaptico negli esami PET mostrano iperecogenicità della SN, a indicare un'associazione tra questi due fenomeni e quando il re-uptake è normale, che questa caratteristica ecografica precede la perdita delle cellule neuronali, visualizzato nella PET.

L'iperecogenicità non è associata al grado di severità della malattia e le dimensioni della iperecogenicità non cambiano con la progressione della malattia come mostrato in un follow-up di 5 anni.[19]

L'iperecogenicità della SN, riscontrabile all'ecografia transcranica potrebbe quindi essere espressione di questa vulnerabilità del sistema nigro-striatale.

Gli individui non aventi diagnosi di MP ma che mostrano un'iperecogenicità della SN rappresentano circa il 10% degli individui con età compresa tra i 20-70 anni, sino a interessare il 20% degli individui sani quando l'età è superiore agli 85 anni.

L'ecografia parenchimale cerebrale, che permette la visualizzazione della SN, si pone pertanto come utile strumento non invasivo, a basso costo nella diagnosi di MP, non solo a malattia conclamata ma anche in fase prodromica, cioè quando i sintomi motori non si sono ancora manifestati.

Fisiopatologia della iperecogenicità della SN

Le cause della iperecogenicità della SN non sono note. Un'aumentata deposizione di ferro, così come di altri metalli, si è dimostrata almeno in parte responsabile dell'aumentata area di iperecogenicità della SN. Questa affermazione deriva da diversi studi post-mortem e da uno studio in particolare mostrante

un'associazione tra iperecogenicità della SN e MP con certe varianti del gene della ceruloplasmina. La ceruloplasmina è coinvolta nell'influsso ed efflusso cellulare di ferro. Sono state descritte tre varianti nella regione codificante del gene che sono associate con un aumento della iperecogenicità della SN: Asp544Glu, Arg793His e Ile63Thre.[20]

Anche la neuromelanina, contenuta nei neuroni dopaminergici della pars compacta, che sono drammaticamente ridotti in corso di MP sarebbe implicata nell'alterazione dell'ecogenicità della SN.

La neuromelanina è una proteina regolante l'omeostasi del ferro, e con la degenerazione dei neuroni dopaminergici della pars compacta, si avrebbe perdita del pigmento e quindi rilascio del ferro che potrebbe contribuire alla genesi dell'iperecogenicità della SN.

Il ferro si ritiene eserciti un ruolo chiave nella degenerazione dei neuroni della SN, poiché inducendo la formazione di radicali liberi e la perossidazione lipidica facilita e accelera la neurodegenerazione.[21]

Numerosi studi hanno osservato come nella MP vi sia una riduzione del volume della SN se confrontato con quello degli individui sani. È interessante invece osservare che ecograficamente, l'area della SN è aumentata anziché ridotta. Nella MP vi è un ingente incremento delle cellule gliali nella SN come risultato della loro infiltrazione a questo livello successivamente alla degenerazione cellulare. La perdita dei neuroni e l'incremento delle cellule gliali cambia il rapporto neuroni/glia in questa zona del cervello alterandone le proprietà dei tessuti, e determinando di conseguenza un'alterazione nei processi di back-scattering degli ultrasuoni riflessi.

CAPITOLO 3: Transcranial Brain Parenchyma Sonography

L'ecografia transcranica ha conosciuto negli ultimi anni un progressivo perfezionamento tanto da ampliare i propri confini oltre lo studio vascolare e trovare applicazione nello studio del parenchima cerebrale, portando allo sviluppo della Brain Parenchyma Sonography (BPS). Attraverso essa è possibile visualizzare alterazioni peculiari in alcune malattie neurodegenerative, come l'iperecogenicità della SN nella MP e del nucleo lenticolare nei parkinsonismi atipici. Si tratta di una metodica innovativa che ha aperto una nuova area di interesse, non solo speculativo ma di possibile e reale applicazione clinica.

Metodica

L'esame viene eseguito utilizzando la finestra acustica transtemporale, vale a dire ponendo la sonda in sede preauricolare, davanti al trago. A questo livello la sonda va messa su di un ipotetico piano parallelo alla linea orbito-meatale, cioè su una linea immaginaria passante per il processo zigomatico, il margine inferiore della squama dell'osso temporale e il trago [vedi fig. 4]. Con dei minimi movimenti si cerca la migliore finestra acustica che permetta una buona visualizzazione del mesencefalo e della teca cranica controlaterale. Per la visualizzazione transtemporale delle strutture encefaliche profonde si ricorre a una scansione assiale.

Il paziente giace in posizione supina sul lettino con l'operatore generalmente posto dietro.

Per l'esecuzione dell'esame occorre un trasduttore con frequenza compresa 2-3.5 MHz.



Figura 3 Posizione trasduttore durante l'esecuzione di una ecografia del parenchima cerebrale. Finestra transtemporale, scansione assiale, con il trasduttore posizionato lungo la linea orbito-meatale.[22]

Parametri della macchina e settaggio

La premessa fondamentale per un corretto e scientifico approccio alla Brain Parenchyma Sonography è rappresentata dalla necessità di un adeguato settaggio dell'ecografo. Occorre infatti andare a studiare non strutture in movimento di flusso (arterie-vene) ma formazioni fisse parenchimali di cui vanno necessariamente esaltate le caratteristiche di diversa ecogenicità strutturale ai fini di una loro differenziazione ecografica.

Dynamic range 45-60 dB, profondità di insonazione 14-16 cm, la modulazione del gain per la miglior visualizzazione. [vedi fig. 5]

Le strutture anatomiche vengono valutate sulla base della loro ecogenicità. Il parenchima cerebrale è per definizione normoecogeno, e sarà definito ipoecogeno qualsiasi struttura che rispetto ad esso emetta meno echi, apparendo quindi più scuro, mentre quando emetterà più echi sarà definito iperecogeno.

L'utilizzo delle harmonic imaging aumenta il contrasto tissutale e può rendere possibile una più facile delineazione delle piccole strutture ecogeniche come la SN. La luminosità dell'immagine ed il time gain compensation sono adattati secondo le esigenze.

| parameter | settings |
|--------------------------------|---|
| <i>ultrasound machine</i> | |
| image depth | start with 14 – 16 cm, adapt as needed |
| dynamic range | 45 – 55 dB |
| post-processing function | moderate suppression of low echogenic signals |
| time gain compensation | adapt manually as needed or, if available, apply automated image optimization (i. e., press the referring button on the keyboard, standard with contemporary high-end ultrasound systems) |
| image brightness | adapt manually as needed or, if available, apply automated image optimization (i. e., press the referring button on the keyboard, standard with contemporary high-end ultrasound systems) |
| <i>Ultrasound transducer</i> | |
| density of crystals / channels | as high as possible, ideally “matrix” probe |
| center frequency of insonation | 2.0 – 3.5 MHz, usually 2.5 MHz |

Figura 4 *Settaggio per ecografia parenchimale.*[23]

Piani di insonazione e corrispondenti strutture ecografiche cerebrali

I piani di interesse sono il piano mesencefalico, il piano diencefalico o del III ventricolo e il piano ventricolare, vale a dire quello passante per la cella media dei ventricoli laterali.

Lo studio del parenchima cerebrale inizia posizionando la sonda a livello della linea orbito-meatale, si individua un'area iperecogena che è rappresentata dalla teca cranica controlaterale e si insonora il piano mesencefalico. Successivamente, attraverso inclinazioni di circa 10-15° e minimi movimenti della sonda in senso cranio-caudale è possibile intercettare tutti gli altri piani.

Piano mesencefalico

Il piano mesencefalico è facilmente riconoscibile per l'immagine “*butterfly-like*” propria dell'anatomia ecografica assiale del mesencefalo che appare ipoecogena rispetto alle cisterne mesencefaliche che la circondano di aspetto invece iperecogeno. Anteriormente al mesencefalo si apprezza la piccola ala dello sfenoide, anch'essa iperecogena.

Il piano mesencefalico può essere suddiviso in tre piani:

- piano mesencefalico inferiore
- piano mesencefalico medio
- piano mesencefalico superiore

Nel **piano mesencefalico inferiore** il mesencefalo presenta un contorno rotondeggiante sia anteriormente che posteriormente. A questo livello i due peduncoli cerebrali non sono ancora divaricati ed è possibile riconoscere il sifone carotideo.

Nel **piano mesencefalico medio** i due peduncoli cerebrali appaiono distinti anteriormente, mentre si fondono posteriormente. A questo livello è possibile riconoscere il Top della Basilare, la PCA tratto P1 e il tratto prossimale della MCA (M1) che presentano entrambe un flusso con direzione in avvicinamento.

Nel **piano mesencefalico superiore** i peduncoli cerebrali sono ben divaricati. A questo livello è possibile riconoscere il tratto più distale della PCA (P2) e della MCA (M2) con flusso in allontanamento.

Per lo studio del parenchima cerebrale nella MP il piano di riferimento è il piano mesencefalico medio-superiore. A questo livello si insonora il mesencefalo ben distinto nei suoi peduncoli cerebrali, delineando la tipica forma “*butterfly-like*”, circondata dall'iperecogenità delle cisterne della base. [vedi fig. 6]

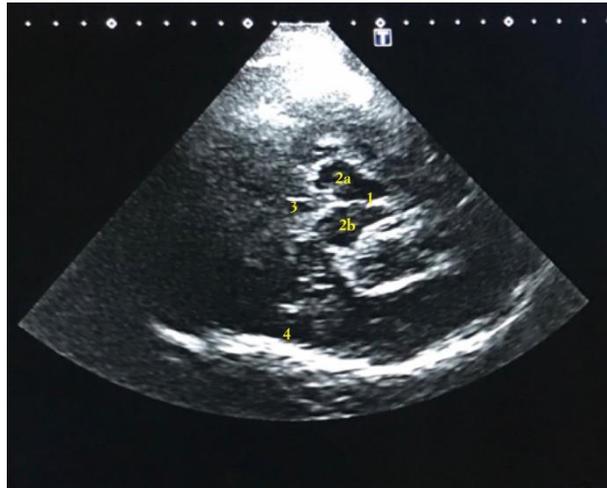


Figura 5 Immagine in B-mode: piano mesencefalico superiore: si notino ben distinti i peduncoli cerebrali. 1: rafe mediano; 2a-2b: peduncoli cerebrali; 3: cisterna interpeduncolare; 4: teca cranica controlaterale al lato di insonazione.

Una volta individuata un'immagine esaustiva, questa viene “freezata” e ingrandita di circa 2-3 volte. Le strutture anatomiche che si vanno a studiare a questo livello sono rappresentate dalla sostanza nera (SN), dal nucleo rosso (NR) e dal rafe mediano (RM).

Sostanza nera

La SN appare come una banderella ecogenica, visibile bilateralmente nell'ambito del mesencefalo. Per la sua misurazione planimetrica deve essere analizzata in tutta la sua massima estensione. Un limite alla sua valutazione è rappresentato da possibili artefatti ecogenici rappresentati dai vasi penetranti, dagli echi provenienti dalle cisterne perimesencefaliche o dal NR, che deve essere differenziato il più possibile. Per questo scopo deve essere insonato non solo il piano mesencefalico superiore ma anche quello inferiore: la SN è presente in entrambi i piani, mentre il NR non è più visibile nel piano mesencefalico superiore.

La SN va valutata omolateralmente al lato di insonazione. Le valutazioni vanno eseguite tuttavia bilateralmente.

Quando la miglior immagine della SN è raggiunta occorre zoomare di 2-4 volte. Per la valutazione quantitativa occorre circondare la SN, con il cursore, dopodiché l'area verrà calcolata conseguentemente.

I cutoff approvati dalla letteratura corrente sono i seguenti:

- 0,20 cm²: moderatamente patologica
- 0,25 cm²: marcatamente patologica
- Valori < 0,20 cm² sono da considerarsi normali.[23]

Questi range sono definiti sulla base dei valori di area riscontrati in una popolazione di soggetti sani.

Un ulteriore sottoclassificazione dell'aspetto ecografico della SN distingue questa in moderatamente iperecogena o marcatamente iperecogena avendo come riferimento le cisterne perimesencefaliche.

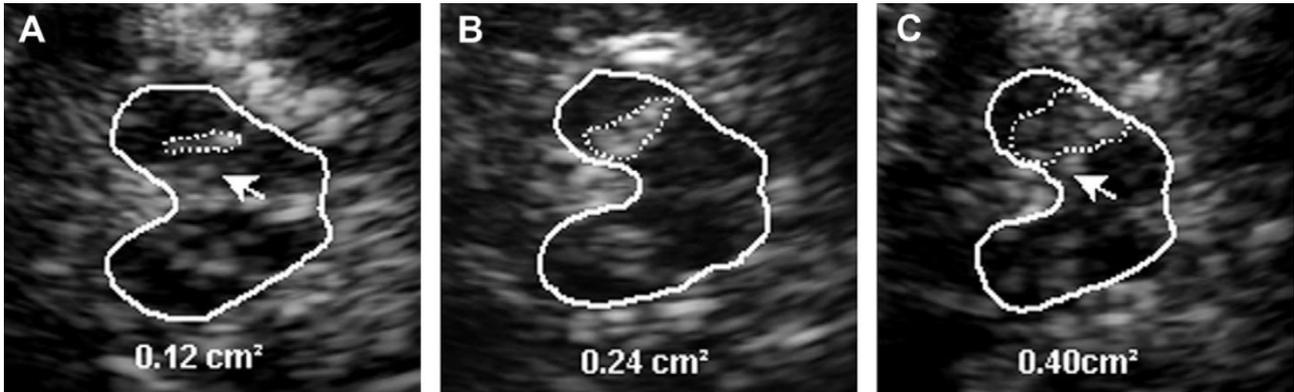


Figura 6 Iperecogenicità della SN. La linea continua delimita il perimetro del mesencefalo. La linea tratteggiata circonda l'area della SN, normoecogena (A), moderatamente iperecogena (B) e marcatamente iperecogena (C). La freccia indica il NR.[17]

Rafe mediano

Il piano di insonazione raccomandato è quello mesencefalico inferiore, circondato dalle cisterne basali, con la simultanea visualizzazione del NR e dell'acquedotto.

A questo livello la linea mediana iperecogena visibile a livello del mesencefalo rappresenta il rafe mediano.

Si valuta semiquantitativamente usando come riferimento il NR o le cisterne basali. Esistono due gradi di definizione del rafe: normale o ipoecogeno.

Si definisce normale quando il rafe mediano si presenta come un'unica linea iperecogena continua. [vedi fig. 8] Quando la linea è discontinua o non visibile si classifica come ipoecogeno.

Deve essere fatta una misurazione bilaterale. Si definisce ipoecogeno se appare interrotto o non visibile bilateralmente.

Una ridotta ecogenicità del rafe mediano si riscontra nel 10% dei soggetti sani ma anche nel 50-70% delle persone affette da disturbo depressivo maggiore, quale espressione di una disfunzione a carico del sistema serotoninergico.[24]

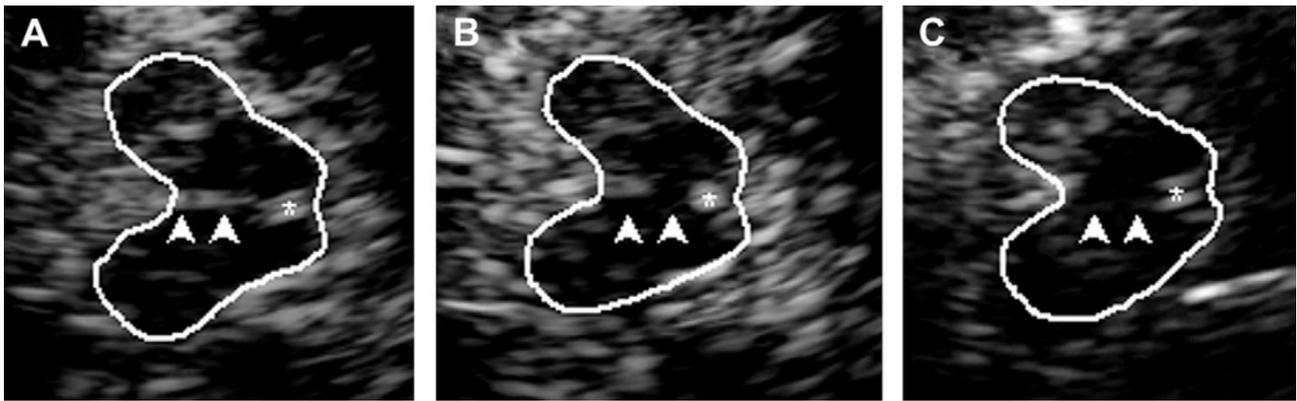


Figura 7 Ecogenicità del rafe mediano. Normale ecogenicità del rafe (A). Discontinua ecogenicità del rafe (B). Rafe completamente assente (C).[17]

Nucleo rosso

Il nucleo rosso si presenta come una formazione iperecogena posteriore alla SN e lateralmente al rafe mediano. Mentre l'ipoecogenicità non è considerata patologica, vi è menzione in letteratura che l'iperecogenicità possa essere associata alla Sindrome delle gambe senza riposo.

Nella valutazione dei disturbi del movimento il nucleo rosso gioca un ruolo marginale. Tuttavia la distinzione tra SN e NR è cruciale nell'individuazione della prima.

Piano diencefalico o del III ventricolo

Inclinando la sonda di circa 10-20° si insonora il piano diencefalico. Il punto di repere di questo piano di scansione è rappresentato dal III ventricolo che appare come una struttura a binario, con centro ipoecogeno delimitato da due formazioni lineari iperecogene che rappresentano l'interfaccia liquor-ependima. Posteriormente al "doppio binario" si visualizza la ghiandola pineale che appare come una formazione rotondeggiante ed iperecogena per via del suo aspetto calcifico.

Addossati lateralmente al terzo ventricolo vi sono i due talami. Anteriormente al III ventricolo e ai talami vi sono i corni frontali. Tra il corno frontale e il talamo si localizza il nucleo lenticolare, costituito dal globus pallidus medialmente e dal putamen lateralmente.

La valutazione del III ventricolo è importante per farsi un'idea dell'ampiezza del sistema ventricolare che risulta aumentato in presenza di atrofia come nella PSP.

Il calcolo dell'ampiezza del III ventricolo e dei corni frontali dei ventricoli laterali si effettua tracciando manualmente la distanza tra le facce mediali delle due linee iperecogene che ne descrivono i limiti. I range di riferimento fisiologico tarati per età sono i seguenti:

< 60 aa: < 7 mm per il III ventricolo e < 17 mm per i corni frontali;

> 60 aa: < 10 mm per il III ventricolo e < 20 mm per i corni frontali.[25]

Lateralmente al III ventricolo si visualizzano i due talami, che appaiono in condizioni normali come delle strutture ovoidali ipoecogene. La loro iperecogenicità è ritenuta generalmente anormale.

Il nucleo lenticolare (NL) appare generalmente isoecogeno rispetto alle strutture circostanti. La prima descrizione dell'iperecogenicità del NL risale a Naumann et al. nei pazienti con distonia idiopatica.[26] Successivamente si descrisse la sua iperecogenicità nei parkinsonismi atipici e nel morbo di Wilson. A tal proposito nel 2005 venne pubblicato un lavoro da Walter et al. in cui gli autori conclusero che l'iperecogenicità dei NL, dovuta all'accumulo di rame, è riscontrabile sia nei soggetti che presentano disturbi neurologici legati alla malattia che in quelli che ne sono sprovvisti e che tali reperti ecografici correlano con la severità della malattia.[27]

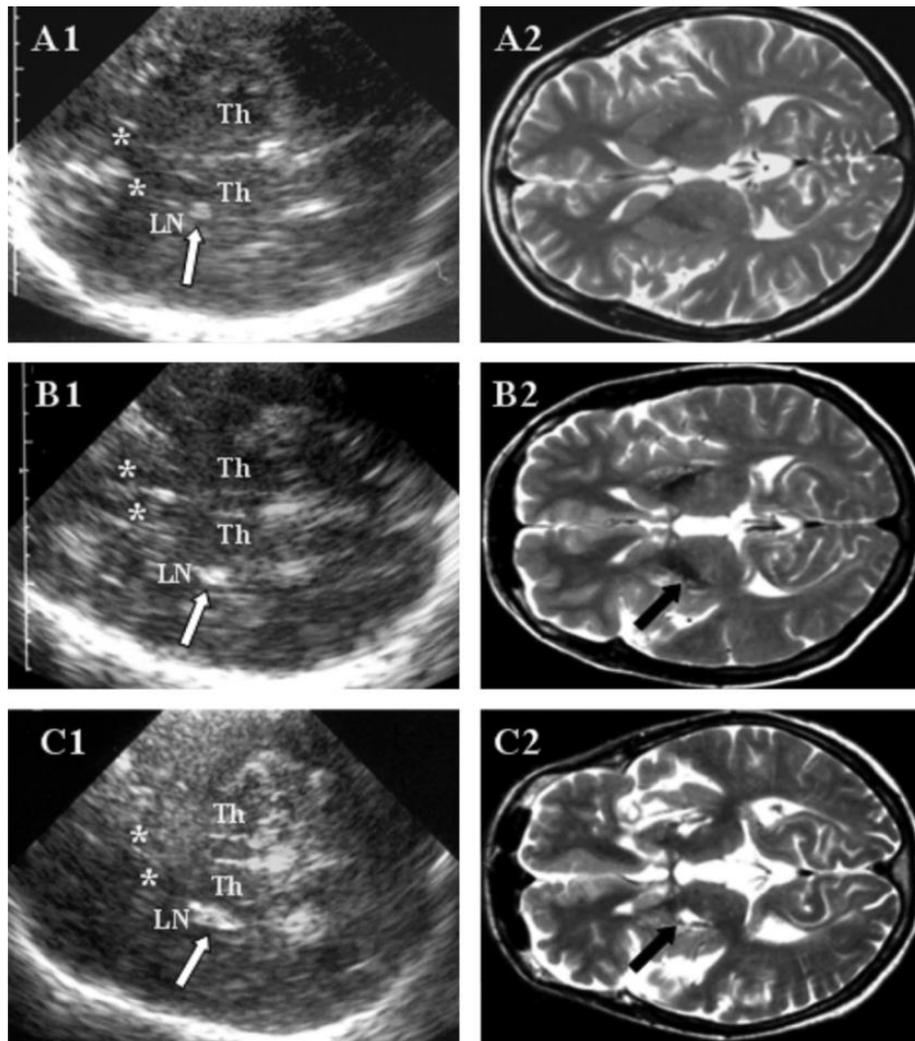


Figura 8 Ecografia transcranica- piano diencefalico- e scansioni assiali di RM-sequenze T2 a confronto in pazienti con Morbo di Wilson. **A:** paziente affetto da Morbo di Wilson neurologicamente asintomatico. Mentre la RM è normale (A2) ecograficamente si ravvisa una iperecogenicità del NL (freccia, A1). **B:** Paziente affetto da Morbo di Wilson con modesti sintomi neurologici. L'ecografia evidenzia un'abnorme iperecogenicità del NL (B1) corrispondente a una lesione ipointensa alla RM (B2). **C:** Paziente affetto da Morbo di Wilson con gravi sintomi neurologici. L'ecografia evidenzia una marcata area iperecogena in corrispondenza del NL (C1) corrispondenti ad aree ipo e iperintense alla RM(C2).[27]

Diversamente da quanto accade per lo studio della SN nella ricerca dell'eventuale ecogenicità del NL si usa come riferimento quello controlaterale al lato di insonazione.

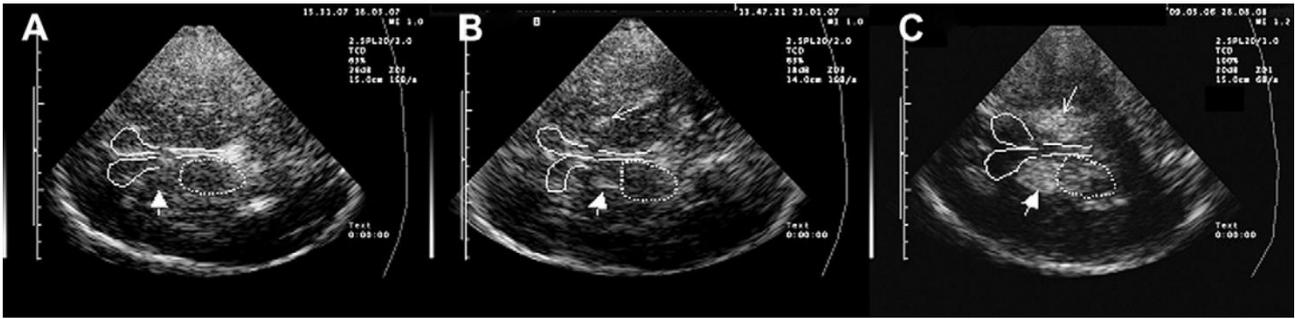


Figura 9 Ecogenicità del NL. La linea continua delinea i corni frontali e il III ventricolo. La linea tratteggiata delinea il talamo controlaterale al lato di insonazione. L'area del NL è indicata dalla freccia bianca: NL isocogeno rispetto al parenchima circostante (A); Iperecogenicità del NL in un paziente con distonia (B); NL marcatamente iperecogeno in un paziente con sindrome di Fabr in presenza di un talamo anch'esso marcatamente iperecogeno.[17]

Vantaggi e limiti della metodica

Vantaggi

- La visualizzazione di differenti strutture cerebrali sovrapponibile alle tecniche di neuroimaging;
- È una metodica a basso costo;
- Eseguibile con un trasduttore utilizzato anche in ecocardiografia e pertanto facilmente reperibile;
- È un'indagine di breve durata;
- È non invasivo;
- Eseguibile *bedside*.

Limiti

- Il principale limite della metodica è rappresentato dalla possibilità di avere una adeguata finestra acustica transtemporale. È stato dimostrato che una scarsa finestra acustica si ritrova in circa il 10% degli individui caucasici e in particolare nelle donne di età avanzata (per problemi di osteoporosi).
- Il secondo limite è rappresentato dalla qualità dell'apparecchio ecografico utilizzato.
- È operatore dipendente.

Tuttavia nonostante i limiti menzionati, la visualizzazione delle piccole strutture cerebrali, quali la SN, possiede un'alta accuratezza diagnostica e un'elevata riproducibilità intra e interindividuale, quando a eseguire l'esame è un operatore esperto. Ma questo vale per qualsiasi altra metodica strumentale.[28]

CAPITOLO 4: Semeiotica sonologica nei disturbi del movimento

Premessi i limiti della metodica, la PBS si pone come importante strumento per la diagnosi della MP e nella sua diagnosi differenziale rispetto ai parkinsonismi atipici, tanto da costituire una raccomandazione di grado A, secondo le linee guida della EFNS/MDS del 2013, per la diagnosi precoce della MP e della sua diagnosi differenziale rispetto ai parkinsonismi.[29]

Semeiotica sonologica nella malattia di Parkinson

La prima descrizione di un'aumentata ecogenicità della SN nei pazienti affetti da MP si riscontra in un articolo di Becker del '95. La valutazione della SN avvenne su una casistica di 12 pazienti secondo criteri semiquantitativi.[30]

Successivamente a questo vennero prodotti altri lavori quali quello della Berg del 2001 che hanno mostrato l'iperecogenicità della SN nel 90 % dei malati di MP, e nella maggior parte dei casi controlateralmente al lato più coinvolto.

Quattro anni dopo, nel 2005, la Berg e i suoi collaboratori mostrarono che l'iperecogenicità della SN non varia nel corso della patologia e non sembra correlare con la sua severità.

La SN è stata riscontrata essere iperecogena anche nel 10% dei soggetti sani ed è stato supposto che possa essere correlato a una disfunzione subclinica del sistema nigro-striatale. Il rilievo di una iperecogenicità della SN in un soggetto asintomatico sembra correlare con il rischio di sviluppare la MP.

Tipicamente un paziente affetto da MP presenta una iperecogenicità della SN ma normale ecogenicità del NL e profondità del III ventricolo.

L'iperecogenicità della SN può essere trovata bilateralmente, ma è più pronunciata generalmente controlateralmente al lato più compromesso. L'iperecogenicità della SN inoltre sembra essere meno pronunciata nelle forme tremorigene, mentre è più pronunciata nelle forme acinetico-rigide. In alcune forme di MP monogenico (come la forma LRRK2), l'iperecogenicità della SN è meno pronunciata rispetto al MP.

L'analisi della SN permette di distinguere la MP dal tremore essenziale. Una caratteristica dei pazienti affetti da tremore essenziale è che non esibiscono solitamente l'iperecogenicità della SN. Tuttavia diversi studi hanno mostrato come vi sia in questi pazienti un rischio di 3-4 volte maggiore rispetto ai soggetti sani di andare incontro alla MP. Poiché il riscontro dell'iperecogenicità della SN dei soggetti sani si associa a una condizione di vulnerabilità del sistema nigro-striatale, ritrovarla nei pazienti affetti da tremore essenziale significherebbe effettivamente individuare dei malati aventi un rischio maggiore di andare incontro alla MP.

Al parkinsonismo vascolare si associa una normale ecogenicità della SN con un alto valore predittivo positivo. Ovviamente in questi casi oltre all'ecografia parenchimale sarà bene eseguire lo studio transcranico vascolare per la ricerca di eventuale stenosi intracraniche.

A oggi non vi sono terapie aventi un ruolo neuroprotettivo in grado di agire sulla progressione di malattia. Una ragione è da ricercare nel fatto che la maggior parte dei trials sono iniziati quando la malattia era già in uno stadio avanzato.

Intraprendere un trattamento durante la fase pre-motoria prima che la maggior parte dei neuroni vada persa potrebbe avere un ruolo neuroprotettivo.

Una metodica strumentale, in grado di individuare la malattia durante la sua fase premotoria, per esempio chi è a rischio di MP, potrebbe avere un ruolo molto importante.

La possibilità dell'ecografia transcranica di individuare le variazioni dell'ecogenicità della SN suggerisce l'utilità reale di questa metodica nella diagnosi differenziale e diagnosi durante la fase pre-motoria della MP. [31]

Semeiotica sonologica nei parkinsonismi atipici

L'ecografia parenchimale cerebrale può essere particolarmente utile nella diagnosi differenziale tra MP e parkinsonismi atipici come MSA e PSP. Questa distinzione è particolarmente utile poiché altre metodiche di neuroimaging sono spesso ambigue, soprattutto all'esordio dei sintomi.

Il primo studio che ha avanzato la possibilità di impiegare la BPS nello studio dei parkinsonismi atipici risale al 2003 ad opera di Walter et al.[32]

In questo studio si fece un confronto tra i reperti ecografici tipici della MP e quelli riscontrabili nei parkinsonismi atipici:

- SN normalmente ecogena o solo lievemente iperecogena
- Iperecogenicità del NL
- Nel paziente affetto da PSP aumento dell'ampiezza del III ventricolo.

Paralisi Sopranucleare Progressiva

La SN presenta una ecogenicità nella norma. Considerata l'atrofia che caratterizza la patologia è spesso riscontrabile un aumento di ampiezza del III ventricolo >10 mm. È possibile inoltre ravvisare un'ecogenicità aumentata del NL. Tuttavia questi reperti ecografici sono più facilmente riscontrabili nella variante di Richardson della PSP, in quanto nella variante PSP-parkinsonismo è spesso presente

un'iperecogenicità marcata della SN simile a quella riscontrabile nel MP, un III ventricolo di normale ampiezza e normale ecogenicità del NL.

| FENOTIPI | CARATTERISTICHE CLINICHE | TCS |
|---|---|---|
| PSP. MALATTIA DI RICHARDSON- STEELE-OLSZEWSKI (PSP-RS) | Cadute all'indietro e oftalmoparesi, deficit cognitivo precoce, prognosi peggiore | - Aree iperecogene SN- - Aree iperecogene NL + - Dilatazione III ventricolo + |
| PSP-PARKINSONISMO (PSP-P) | Simile a MP nei primi due anni | - Aree iperecogene SN + - Aree iperecogene NL + - III ventricolo spesso normale |
| PSP-PREVALENTE OFTALMOPARESI (PSP-OM) | Oftalmoparesi verticale sopranucleare | - Aree iperecogene SN- - Aree iperecogene NL + - Dilatazione III + |
| PSP-PREVALENTE INSTABILITÀ POSTURALE (PSP-PI) | Cadute misteriose all'indietro | - Aree iperecogene SN – - Aree iperecogene NL + - Dilatazione III ventricolo + |

Tabella 1 Caratteristiche dei diversi fenotipi di Paralisi Sopranucleare Progressiva.

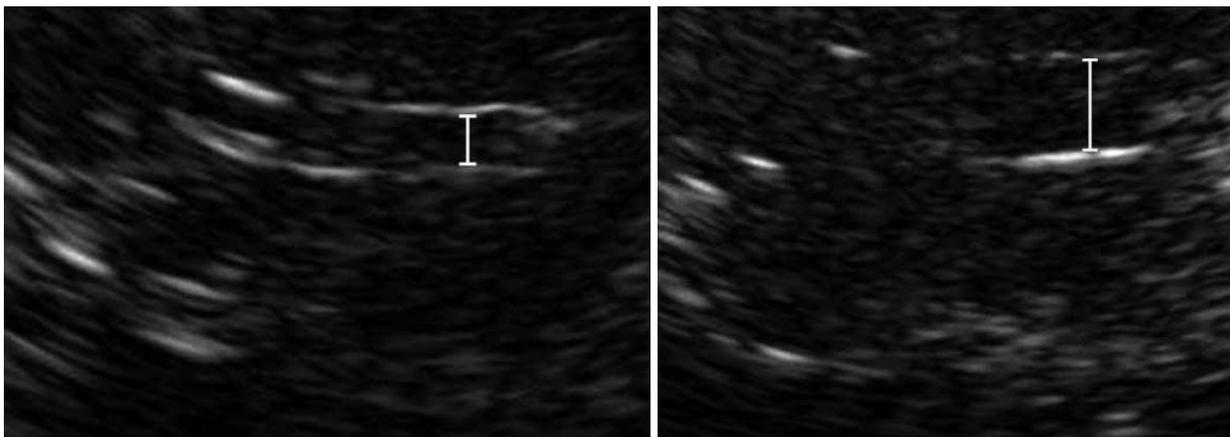


Figura 10 Piano del III ventricolo. A sinistra: paziente affetto da PSP-parkinsonismo con normale ampiezza del III ventricolo. A destra: paziente affetto da PSP- Richardson Syndrome con aumentata ampiezza del III ventricolo.[33]

L'MSA e la PSP possono essere quindi distinte dal MP per l'assenza dell'iperecogenicità della SN. Un'iperecogenicità del NL orienta più verso una MSA o una PSP piuttosto che verso un MP. La diagnosi differenziale ecografica tra MSA e PSP può essere fatta sulla base della diversa ampiezza del III ventricolo. Nella DLB si riscontra spesso un'iperecogenicità della SN come nella MP e aumento dell'ampiezza del III ventricolo, assente invece nella MP senza demenza. In contrasto con i pazienti affetti da PSP, i malati di DCB presentano iperecogenicità della SN ma normale ampiezza del III ventricolo.

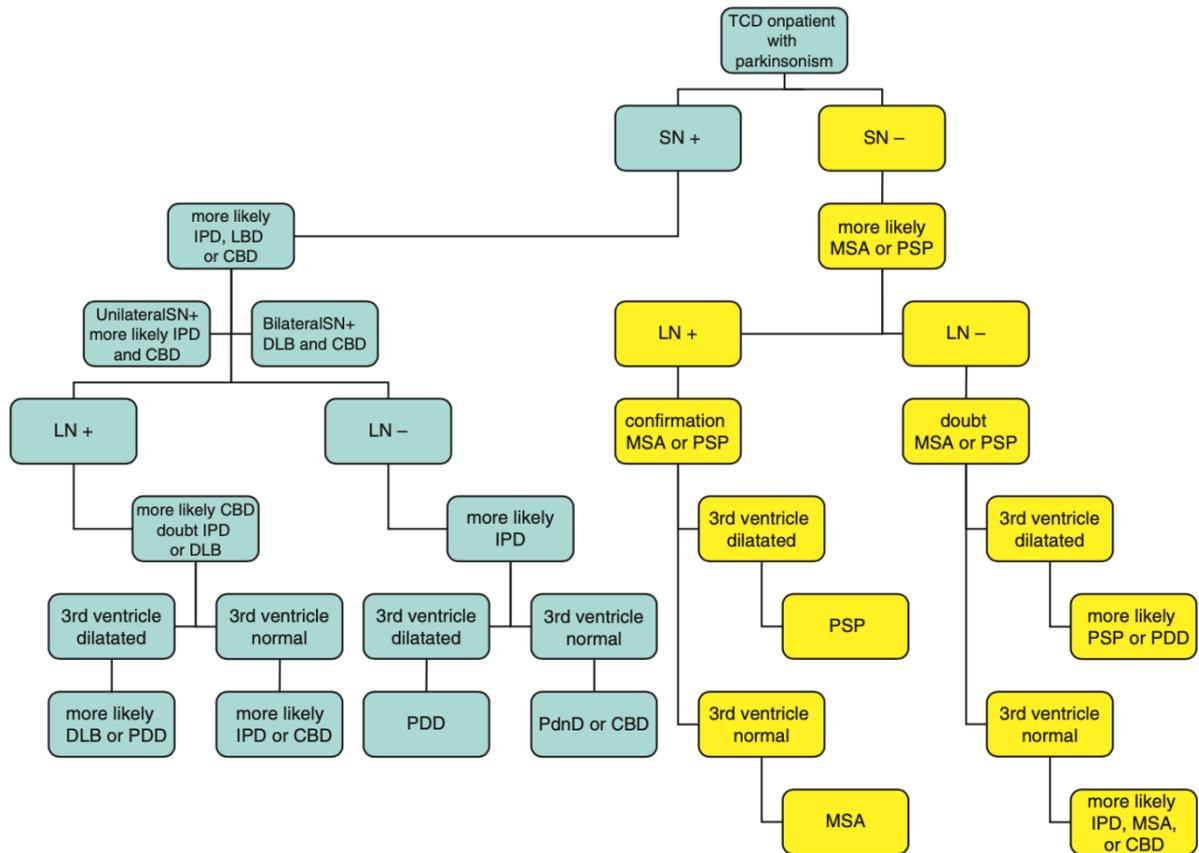


Figura 11 *Algoritmo diagnostico differenziale MP e parkinsonismi atipici.*[33]

In conclusione l'ecografia cerebrale parenchimale è quindi una metodica specifica nella diagnosi di MP e nelle fasi prodromiche, quando ancora non si sono manifestati i sintomi chiave, rappresentando un possibile fattore predittivo di malattia.[34]

Inoltre una volta conclamata la diagnosi è una metodica con un'elevata specificità per la diagnosi differenziale tra MP e tremore essenziale e MP e parkinsonismi atipici.

Cardaioli et al. hanno studiato l'associazione tra iperecogenicità della sostanza nera in pazienti affetti da tremore essenziale e la possibilità che questi possano sviluppare MP.

Mentre l'iperecogenicità della sostanza nera è frequente nella MP, l'iperecogenicità del NL e l'ampliamento del III ventricolo sono tipici riscontri nei parkinsonismi atipici.

Nel 2013 la Movement Disorder Society- European Section (MDS-ES) e la European Federation of Neurological Societies (EFNS) hanno stilato le raccomandazioni per la diagnosi di MP.

In questa revisione l'uso della Brain Parenchyma Sonography è raccomandata con grado di evidenza di livello A, sia per la diagnosi precoce e l'individuazione di soggetti a rischio in grado di sviluppare la malattia, sia per la diagnosi differenziale tra MP, parkinsonismi atipici ed altre sindromi parkinsoniane secondarie. Considerate queste importanti potenzialità è auspicabile un sempre più ampio e diffuso utilizzo di questa metodica nella pratica clinica di routine.

CAPITOLO 5: Parte Sperimentale

Scopo dello studio

L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di verificare la corrispondenza tra diagnosi clinica ed ecografica delle malattie extrapiramidali verificando il ruolo dell'ecografia parenchimale cerebrale e l'utilità nella pratica clinica.

Materiali e metodi

A tale scopo abbiamo reclutato 24 pazienti aventi una sindrome parkinsoniana (tremore, rigidità, bradicinesia e instabilità posturale) seguiti presso l'ambulatorio dei disturbi del movimento della Clinica Neurologica di Sassari e li abbiamo sottoposti a ecografia parenchimale cerebrale nel periodo compreso tra Maggio e Ottobre 2020.

Per ogni paziente è stata eseguita, da parte di un neurologo esperto nei disturbi del movimento, una valutazione anamnestica obiettiva e clinica. Al momento dell'esame ecografico la maggior parte dei pazienti era in possesso di una diagnosi clinica (MP o parkinsonismo non-MP) eccetto due che invece si trovavano ancora in corso di definizione diagnostica (un caso di parkinsonismo non-MP e nell'altro di un parkinsonismo atipico-PSP).

Per ogni paziente è stata effettuata una valutazione clinica (età al momento dell'esame ecografico età di esordio della malattia, comorbilità, farmaci assunti) e obiettiva. Quando disponibili, sono stati considerati anche i dati provenienti dalle Neuroimaging (RM o TC) e dagli studi di medicina nucleare (SPECT con Datscan, scintigrafia miocardica, PET cerebrale).

L'ecografia parenchimale è stata eseguita nell'ambulatorio di neurosonologia della Clinica Neurologica di Sassari con ecografo Toshiba Aplio 500 e con sonda settoriale (2-2,5 Mhz). La finestra utilizzata è stata quella transtemporale in scansione assiale per la visualizzazione del piano mesencefalico bilateralmente e il piano talamico. I parametri di settaggio utilizzati sono stati quelli accettati universalmente. [vedi fig. 5]

Nei pazienti aventi un'adeguata finestra acustica sono state analizzate bilateralmente la sostanza nera attraverso la misurazione dell'area planimetrica (omolaterale al lato di insonazione o talora controlaterale per migliore finestra acustica) e l'ampiezza del III ventricolo. I cutt-off diagnostici a cui si è fatto riferimento sono quelli forniti dalla letteratura corrente [vedi pag. 21]. La sostanza nera è stata considerata marcatamente patologica quando l'area era $> 25 \text{ cm}^2$, moderatamente patologica quando compresa tra 20 e 25 cm^2 , ai limiti della norma quando $< 20 \text{ cm}^2$. Per il III ventricolo sono stati considerati normali i seguenti cutt-off: $< 60 \text{ anni} < 7 \text{ mm}$, $>60 \text{ anni} < 10 \text{ mm}$. È inoltre stata associata

la valutazione qualitativa del rafe mediano (presente o assente) e del nucleo lenticolare (controlaterale al lato di insonazione), quest'ultimo definito come isoecogeno o iperecogeno, se confrontato con il tessuto circostante.

Da un punto di vista metodologico due operatori della Clinica hanno eseguito materialmente gli esami ecografici:

- Il primo operatore ha eseguito la procedura dopo un periodo di training e perfezionamento nella metodica presso centro accreditato.
- Il secondo operatore, esperto di neurosonologia, ha collaborato agli esami.

Entrambi gli operatori erano a conoscenza della diagnosi clinica dei pazienti, quando disponibile. Tutte le immagini degli esami eseguiti sono state poi sottoposte via internet al giudizio di un esperto di ecografia cerebrale parenchimale che non era a conoscenza della diagnosi clinica dei singoli pazienti il quale ha formulato una "diagnosi ecografica" blinded finale.

Le diagnosi ecografiche sono state confrontate con le diagnosi cliniche poste dall'ambulatorio dei disturbi del movimento.

Risultati

Durante il periodo in esame sono stati arruolati 24 pazienti (10 maschi e 14 femmine) con un'età media di 72 anni (48-84 anni) aventi una sindrome parkinsoniana: 15 MP, 1 tremore di ndd, 6 parkinsonismi non-MP (1 Demenza a corpi di Levy, 3 PSP, 1 parkinsonismo vascolare, 1 parkinsonismo iatrogeno) e 2 pazienti con diagnosi in corso di definizione diagnostica (1 sospetto di parkinsonismo non-MP e 1 sospetto di parkinsonismo atipico). La durata media di malattia era circa 6 anni (6 mesi-26 anni).

Per ciascuno è stata eseguita una valutazione clinica e obiettiva: **Tabella 2**.

I pazienti sono stati successivamente sottoposti a ecografia cerebrale parenchimale per lo studio delle strutture profonde cerebrali.

3 pazienti sono stati esclusi per scarsa finestra acustica (3 femmine: 1 con Demenza a corpi di Levy e 2 con MP).

Nei pazienti eleggibili (**Tabella 3**) nei quali è stato quindi possibile eseguire l'esame abbiamo analizzato:

- la sostanza nera (omolaterale alla sonda, talora controlateralmente per migliore finestra acustica) e la misurazione della sua area planimetrica;
- l'ampiezza del III ventricolo;
- rafe mediano (presente o assente);
- nucleo lenticolare (isoecogeno o iperecogeno rispetto ai tessuti circostanti).

I risultati sono mostrati nelle seguenti tabelle:

Tabella 4: Tra i 13 pazienti aventi una diagnosi clinica di MP i sintomi motori erano prevalenti al lato sinistro in 4 casi, al lato destro nei rimanenti. Essi hanno mostrato un'iperecogenicità della SN con area planimetrica $> 20 \text{ cm}^2$ (in 8 pazienti la SN più iperecogena era controlaterale al lato più colpito, in 5 pazienti omolaterale), assenza di un'iperecogenicità del NL e normale ampiezza del III ventricolo (in due casi non è stato misurato) confermandone quindi la diagnosi clinica.

Tabella 5: In un paziente avente la diagnosi clinica di tremore di n.d.d. non è stata riscontrata nessuna iperecogenicità della SN che in associazione alla presenza di un III ventricolo di normale ampiezza e di un NL isoecogeno, esclude quindi una causa neurodegenerativa alla base del tremore.

Tabella 6: Nei 5 pazienti aventi una diagnosi clinica di parkinsonismo non-MP abbiamo riscontrato i seguenti reperti ecografici: su 3 pazienti (2 PSPS, 1 parkinsonismo vascolare) l'assenza di una iperecogenicità della SN (area planimetrica $< 20 \text{ cm}^2$), la mancata visualizzazione di un NL iperecogeno, una normale ampiezza del III ventricolo, ha escluso la possibilità di un MP avvalorando la diagnosi clinica di parkinsonismo non-MP senza tuttavia suggerire una diagnosi precisa di parkinsonismo atipico o secondario. In un caso invece l'assenza di un'iperecogenicità della SN (area planimetrica $< 20 \text{ cm}^2$), associato a un'ampiezza aumentata del III ventricolo, in assenza di una iperecogenicità del NL, ha confortato la diagnosi clinica di PSP.

In un paziente affetto da parkinsonismo iatrogeno, dopo somministrazione di Perfenazina/Amitriptilina (Mutabon) è stata riscontrata una modesta iperecogenicità della SN a indicare una certa vulnerabilità del sistema nigro-striatale.

Tabella 7: 2 pazienti che al momento dell'ecografia cerebrale non erano in possesso di una diagnosi clinica definita hanno dimostrato in un caso una iperecogenicità della SN bilateralmente indirizzando a una diagnosi di MP (contrariamente al sospetto iniziale) e nell'altro caso un'assenza di tale reperto suggerendo una forma di parkinsonismo non-MP, coerente con il sospetto iniziale. In entrambi i casi si attenderà conferma diagnostica dal follow-up.

Nessun paziente ha esibito una chiara iperecogenicità del NL e in tutti è stato visualizzato il rafe.

| Caso | Sesso | Età | Comorbidità | Età di esordio | Diagnosi clinica/sospetto diagnostico | Esame obiettivo | Neuroimaging/Medicina nucleare (DATSCAN-PET CEREBRALE-scintigrafia miocardica) |
|------|-------|-----|--|----------------|---------------------------------------|--|--|
| 1 | F | 48 | Patologia psichiatrica | 33 | MP | Sindrome parkinsoniana bilaterale con prevalenza sinistra con in primo piano l'acinesia. Deambulazione possibile con deambulatore. Freezing | RM encefalo: ndr |
| 2 | F | 81 | Diabete mellito, ipertensione arteriosa, IRC III stadio | 76 | MP | Sindrome parkinsoniana bilaterale con prevalenza destra, con in primo piano il tremore. Rigidità ai quattro arti | RM Encefalo: sofferenza vascolare cronica; DAT SCAN: riduzione di grado medio del trasportatore pre-sinaptico della dopamina |
| 3 | M | 74 | Disturbo del sonno REM | 69 | MP | Sindrome parkinsoniana bilaterale con in primo piano l'acinesia con prevalenza destra. | RM Encefalo: piccoli e sporadici esiti gliotici nella bianca sottocorticale frontale e parietale. DAT SCAN: riduzione di grado medio-severo del trasportatore pre-sinaptico della dopamina |
| 4 | F | 82 | Disturbi del sonno REM | 77 | MP | Sindrome parkinsoniana bilaterale con prevalenza destra e in primo piano l'acinesia. Freezing | |
| 5 | F | 65 | crollo vertebrale D12, ipertensione arteriosa, storia di ulcera perforata, ipertensione arteriosa | 65 | MP | Sindrome parkinsoniana bilaterale con prevalenza destra e in primo piano l'acinesia. Facies amimica | |
| 6 | M | 68 | Tiroidite di Hashimoto, storia di leucopenia in follow-up. | 60 | MP | Sindrome parkinsoniana bilaterale con prevalenza destra con in primo piano l'acinesia | RM Encefalo: microlesioni di natura ischemica nei centri semiovali DAT SCAN: lieve deficit di distribuzione del trasportatore pre-sinaptico della dopamina nel putamen sinistro |
| 7 | M | 68 | dislipidemia, diabete mellito, ATS carotidea. | 58 | MP | Sindrome parkinsoniana bilaterale con prevalenza destra, con in primo piano l'acinesia. Tremore a riposo a destra. | RM Encefalo: presenza di alcune sporadiche aree gliotiche DAT SCAN: riduzione del trasportatore pre-sinaptico della dopamina di grado medio |
| 8 | M | 82 | FA in TAO, IPB, pregresso intervento per aneurisma aorta addominale, retriolistesi L5-S1, trapianto di cornea in OD per infezione da Herpes, ipertensione arteriosa. | 71 | PSP | Paresi verticale dello sguardo verso l'alto. Acinesia bilaterale con prevalenza sinistra. Rigidità assiale e ai quattro arti. Saccadi ipometriche. | RM Encefalo: sofferenza vascolare cronica. DAT SCAN: riduzione di grado lieve del trasportatore pre-sinaptico della dopamina Scintigrafia miocardica: negativa |

| | | | | | | | |
|----|---|----|--|----|--|---|--|
| | | | Deficit cognitivo. | | | | |
| 9 | F | 61 | Ipertensione arteriosa | 58 | MP | Sindrome parkinsoniana bilaterale con prevalenza destra e in primo piano l'acinesia. Tremore a riposo a destra | RM Encefalo: encefalopatia multifattoriale. Multiple calcificazioni nei nuclei lenticolari DAT SCAN: riduzione di grado medio del trasportatore pre-sinaptico |
| 10 | M | 72 | Diabete mellito di tipo II, ipertensione arteriosa, dislipidemia. Storia di sincopi per cui è stato posizionato loop recorder. | 68 | PSP | Paresi verticale dello sguardo verso l'alto Saccadi ipometriche. Riso e pianto spastico. Disfagia. Disartria. Acinesia bilaterale. In sedia a rotella. | RM Encefalo: atrofia del tegmento mesencefalico associata a sproporzione del mesencefalo rispetto al ponte DATSCAN: riduzione di grado medio-severo del trasportatore pre-sinaptico |
| 11 | M | 53 | Non significative comorbilità. Riferita riduzione dell'olfatto e ansia generalizzata | 49 | MP | Sindrome parkinsoniana bilaterale con prevalenza destra e in primo piano l'acinesia | RM encefalo: ndr DATSCAN: denervazione bilaterale > a sinistra |
| 12 | F | 82 | FA, pregresso linfoma di Hodgkin, e non Hodgkin patologia discale multipla lombare e crollo vertebrale L5-S1 sottoposto a revisione chirurgica. Ictus nel 2007, TIA nel 2008. | 70 | MP | Sindrome parkinsoniana bilaterale con prevalenza sinistra. Facies amimica. Tremore a riposo arti di sinistra. Deambulazione non valutabile. | TC CRANIO: diffusa ipodensità della sostanza bianca periventricolare con esiti gliotico-malacico a livello dell'insula a sinistra e in sede capsulo-lenticolare a destra. DATSCAN: denervazione di grado moderato severo > a destra |
| 13 | F | 77 | Ipertensione arteriosa, pregresso intervento per meningioma frontale sinistro. Deflessione del tono dell'umore per cui ha praticato in Novembre 2019 terapia con Mutabon | 76 | Parkinsonismo iatrogeno | Rigidità diffusa ai quattro arti | TC CRANIO: estesa area ipodensa cortico-sottocorticale frontale anteriore sinistra compatibile con esiti gliotico-malacici |
| 14 | F | 83 | ATS carotidea, cadute frequenti, pregressa frattura del femore sinistro | 76 | PSP | Paresi verticale dello sguardo verso l'alto. Rigidità assiale e ai quattro arti con prevalenza destra. Marcata retropulsione. Disfagia e ipofonia | RM Encefalo: Vasculopatia cerebrale cronica |
| 15 | F | 69 | Ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito di tipo II, epatopatia HCV-relata, steatosi epatica, ectasia del doledoco e depressione maggiore Decadimento cognitivo esordito un anno fa. | 68 | Sospetto diagnostico: parkinsonismo non-MP | Acinesia bilaterale con prevalenza destra. Riduzione sincinesie a destra. Rigidità assiale, al capo e agli arti (>a destra). Tremore a riposo a destra. | RM Encefalo: Vasculopatia cerebrale cronica |
| 16 | M | 70 | Ipertensione arteriosa | 55 | Tremore di ndd | Tremore d'azione e a riposo. Minima acinesia a sinistra | RM Encefalo: piccole aree ischemiche nei centri semiovali. DATSCAN: negativo (per tre |

| | | | | | | | |
|----|---|----|--|-------------------------|---|--|---|
| | | | | | | | volte) |
| 17 | F | 78 | Osteoporosi, polineuropatia sensitivo- motoria agli arti inferiori | 68 | MP | Tremore a riposo agli arti di sinistra con associata acinesia bilaterale con prevalenza sinistra. Distonia assiale con deviazione del tronco verso destra | |
| 18 | M | 74 | FA, pregresse ischemie cerebrali: una in sede frontale sinistra e una più recente in sede temporale sinistra | 72 | Sospetto diagnostico: parkinsonismo non-MP | Ridotta escursione dei movimenti oculari coniugati verso l'alto. Riduzione sincinesie bilateralmente. Rigidità assiale. Disartria. Facies "astonished" | RM Encefalo: esiti di pregresse ischemie. Iniziale atrofia cortico- sottocorticale |
| 19 | F | 62 | IRC III stadio, ipertensione arteriosa, stenosi a. succlavia sinistra. Agenesia dei seni frontali, Ipertrofia turbinati. Iposmia e difficoltà nella memoria di fissazione | Da circa sei mesi | Parkinsonismo non-MP (vascolare) | Lieve disartria. Acinesia bilaterale e assiale. Minimo tremore a riposo all'arto superiore sinistro incostante. Minima instabilità alla tirata | RM Encefalo: minute calcificazioni nuclei della base bilateralmente. Atrofia corticale DATSCAN: negativo |
| 20 | M | 84 | Riduzione dell'olfatto esordita circa sei anni prima | 81 | MP | Sindrome parkinsoniana bilaterale con prevalenza destra e in primo piano il tremore. Durante la deambulazione lieve trascinamento dell'arto inferiore destro e riduzione sincinesie a destra | RM Encefalo: diffuso aspetto cribroso nuclei della base. DATSCAN: denervazione di grado medio-severo bilaterale > a sinistra |
| 21 | M | 65 | Pregresso trauma cranico commotivo | 59 | MP | Sindrome parkinsoniana bilaterale con prevalenza sinistra e in primo piano l'acinesia e la rigidità | RM Encefalo: ndr DATSCAN: severa riduzione del trasportatore pre-sinaptico |
| 22 | F | 82 | Decadimento cognitivo associato a allucinazioni | 76 | Demenza a corpi di Levy | Sindrome parkinsoniana bilaterale con prevalenza sinistra. Rigidità assiale marcata. Aprassia ideo-motoria | |
| 23 | F | 83 | Cirrosi epatica HCV-relata | 57 | MP | Presenza di discinesie di picco dose. Freezing. | |
| 24 | F | 76 | Iperensione arteriosa, dislipidemia, ipotiroidismo. Disturbi del sonno REM esorditi circa 3-4 anni prima | 73 | MP | Sindrome parkinsoniana con prevalenza destra. Riduzione sincinesia a destra. Tremore a riposo all'arto superiore di sinistra | RM Encefalo: vasculopatia microvascolare cronica. Calcificazioni dei nuclei della base. DATSCAN: riduzione del trasportatore di grado medio- severo |

Tabella 2 *Caratteristiche cliniche dei pazienti reclutati.*

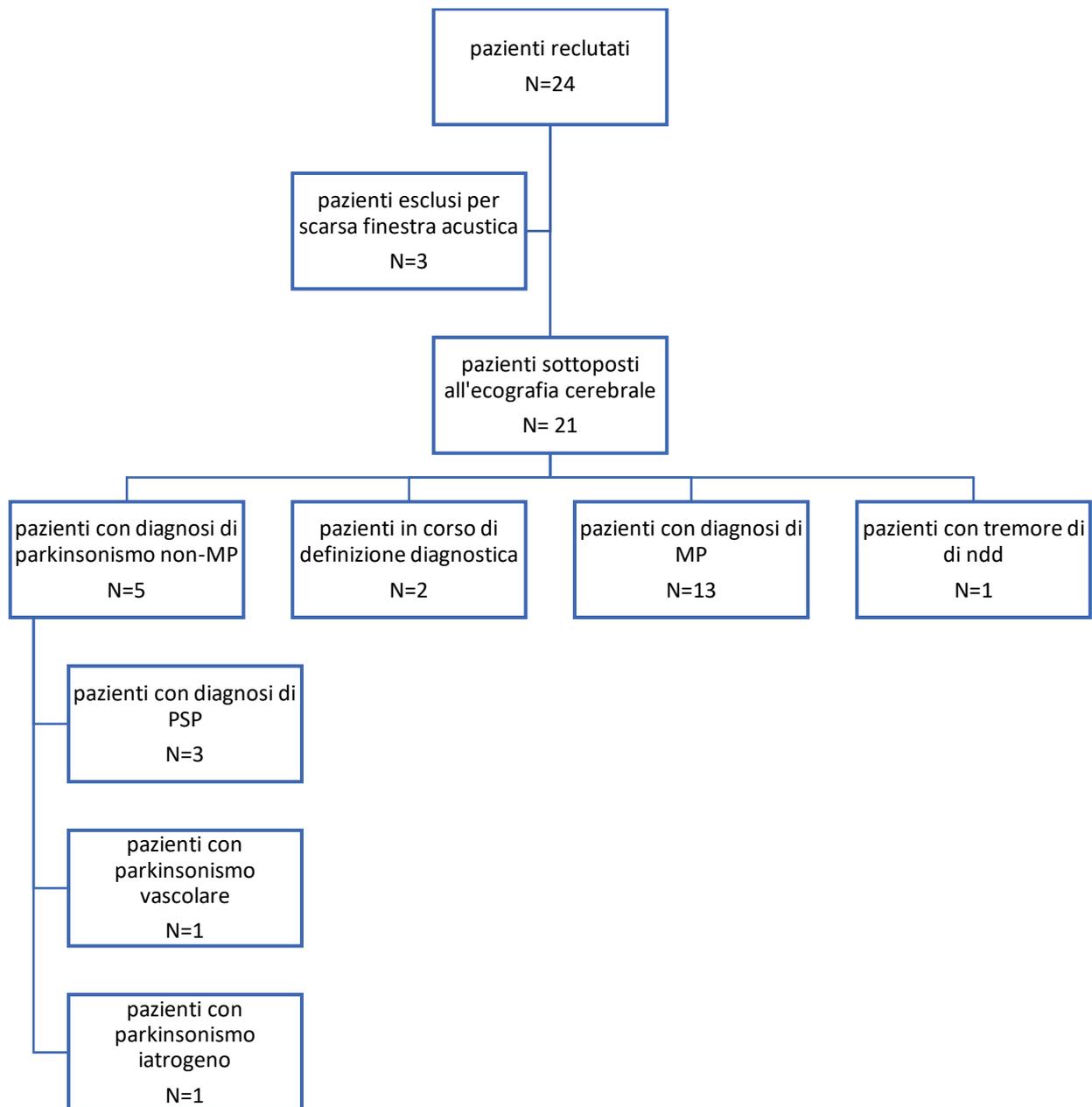


Tabella 3 *Flow chart dei pazienti inclusi nello studio.*

| Caso | Sesso | Età | Lato più compromesso | SN dx cm ² | SN sx cm ² | III ventricolo mm | Rafe mediano | NL dx/sx |
|------|-------|-----|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|--------------|----------|
| 1 | F | 48 | sinistro | 0,45 | 0,24 | Non misurato | p | no |
| 2 | M | 65 | sinistro | 0,58 | 0,25 | 8,6 | p | no |
| 3 | F | 82 | sinistro | 0,26 | 0,20 | 7 | p | no |
| 4 | F | 78 | sinistro | 0,23 | 0,35 | 5,3 | p | no |
| 5 | F | 81 | destro | 0,29 | 0,33 | 6,7 | p | no |
| 6 | M | 74 | destro | 0,28 | 0,26 | 3,2 | p | no |
| 7 | F | 82 | destro | 0,40 | 0,36 | Non misurato | p | no |
| 8 | F | 65 | destro | 0,47 | 0,44 | 7,5 | p | no |
| 9 | M | 68 | destro | 0,19 | 0,31 | 5,7 | p | no |
| 10 | M | 68 | destro | 0,50 | Non visibile | 2,3 | p | no |
| 11 | F | 61 | destro | 0,23 | 0,28 | 2,6 | p | no |
| 12 | M | 53 | destro | 0,23 | 0,24 | 2,3 | p | no |
| 13 | M | 84 | destro | 0,23 | 0,30 | 2,8 | p | no |

Tabella 4 Pazienti con diagnosi clinica di MP sottoposti a ecografia cerebrale: risultati.

| Caso | Sesso | Età | Lato più compromesso | SN dx cm ² | SN sx cm ² | III ventricolo mm | Rafe mediano | NL dx/sx |
|------|-------|-----|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|--------------|----------|
| 1 | M | 70 | destro | n.v. | n.v. | 5 | p | no |

Tabella 5 Paziente affetto da tremore di n.d.d: risultati.

| Caso | Sesso | Età | Sospetto diagnostico | SN dx cm ² | SN sx cm ² | III ventricolo mm | Rafe mediano | NL dx/sx |
|------|-------|-----|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|--------------|----------|
| 1 | M | 72 | PSP | n.v. | n.v. | 8,5 | p | no |
| 2 | F | 83 | PSP | 0,11 | 0,17 | 7,9 | p | no |
| 3 | M | 82 | PSP | 0,06 | 0,18 | 15,1 | p | no |
| 4 | F | 62 | Parkinsonismo Vascolare | n.v. | 0,14 | 3 | p | no |
| 5 | F | 77 | Parkinsonismo iatrogeno | 0,20 | 0,23 | 8 | p | no |

Tabella 6 Pazienti con diagnosi clinica di parkinsonismo non-MP: risultati.

| Caso | Sesso | Età | Sospetto diagnostico | SN dx cm ² | SN sx cm ² | III ventricolo mm | Rafe mediano | NL dx/sx |
|------|-------|-----|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|--------------|----------|
| 1 | F | 69 | Parkinsonismo non-MP | 0,30 | 0,31 | 4,8 | p | no |
| 2 | M | 74 | Parkinsonismo non-MP | 0,07 | 0,18 | 7 | p | no |

Tabella 7 *Pazienti con diagnosi in via di definizione: risultati.*

Legenda:

n.v. = non visibile

p = presente

a = assente

no = assenza del NL iperecogeno

si = presenza del NL iperecogeno

Discussione e conclusioni

La diagnosi della Malattia di Parkinson, una volta manifestatesi i sintomi motori, è fondamentalmente clinica. Tuttavia emerge dalla letteratura che, se si considerano i centri altamente specializzati, la sensibilità della diagnosi clinica è del 91% e lo è ancora meno se si considerano altri scenari.[35]

A ciò si aggiunge che, soprattutto all'esordio dei sintomi il quadro potrebbe non essere univoco, aprendo un'ampia possibilità di diagnosi differenziali. Certamente sono di ausilio le indagini strumentali, quali TC o RM, nonché gli studi di medicina nucleare, ma anche queste spesso non sono dirimenti, soprattutto durante le prime fasi della malattia.

Da qui la necessità di sfruttare una metodica, non invasiva, bedside, a basso costo quale è l'ecografia cerebrale parenchimale che offre la possibilità di valutare l'area e l'iperecogenicità della SN, quale segno di vulnerabilità del sistema nigro-striatale, elemento patognomonico nella diagnosi della MP, sia durante la fase prodromica che quando i sintomi motori si sono manifestati. Inoltre abbinando allo studio della sostanza nera quello delle altre strutture del diencefalo può essere di aiuto nella diagnosi differenziale con le forme di parkinsonismo atipico.

L'end-point del nostro studio è stato quello di confrontare la diagnosi clinica con quella ecografica (ottenuta con la procedura sopra specificata), verificando il ruolo della metodica ultrasonografica nella diagnosi della MP e della sua diagnosi differenziale rispetto ad altre forme di parkinsonismo.

Abbiamo riscontrato che nei pazienti che avevano ricevuto una diagnosi clinica di MP, il successivo riscontro di un'area patologica della SN $>$ a 25 cm^2 confermava la diagnosi clinica di MP.

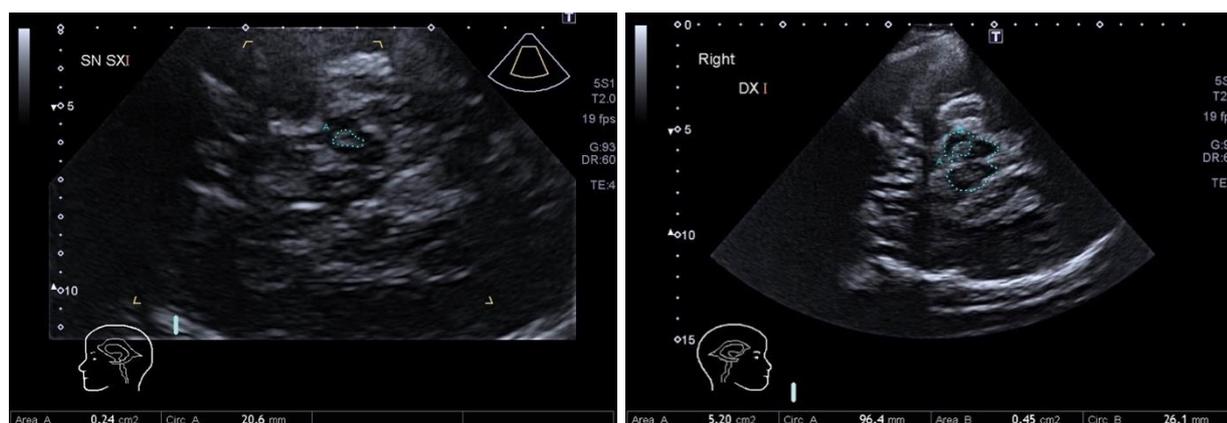


Figura 12 Paziente con MP con sintomi prevalenti a sinistra. Finestra transtemporale. A sinistra SN di sinistra: $0,24 \text{ cm}^2$. A destra la SN di destra: $0,45 \text{ cm}^2$. Da notare la maggiore estensione dell'area della SN di destra compatibile con la prevalenza sinistra dei sintomi clinici.

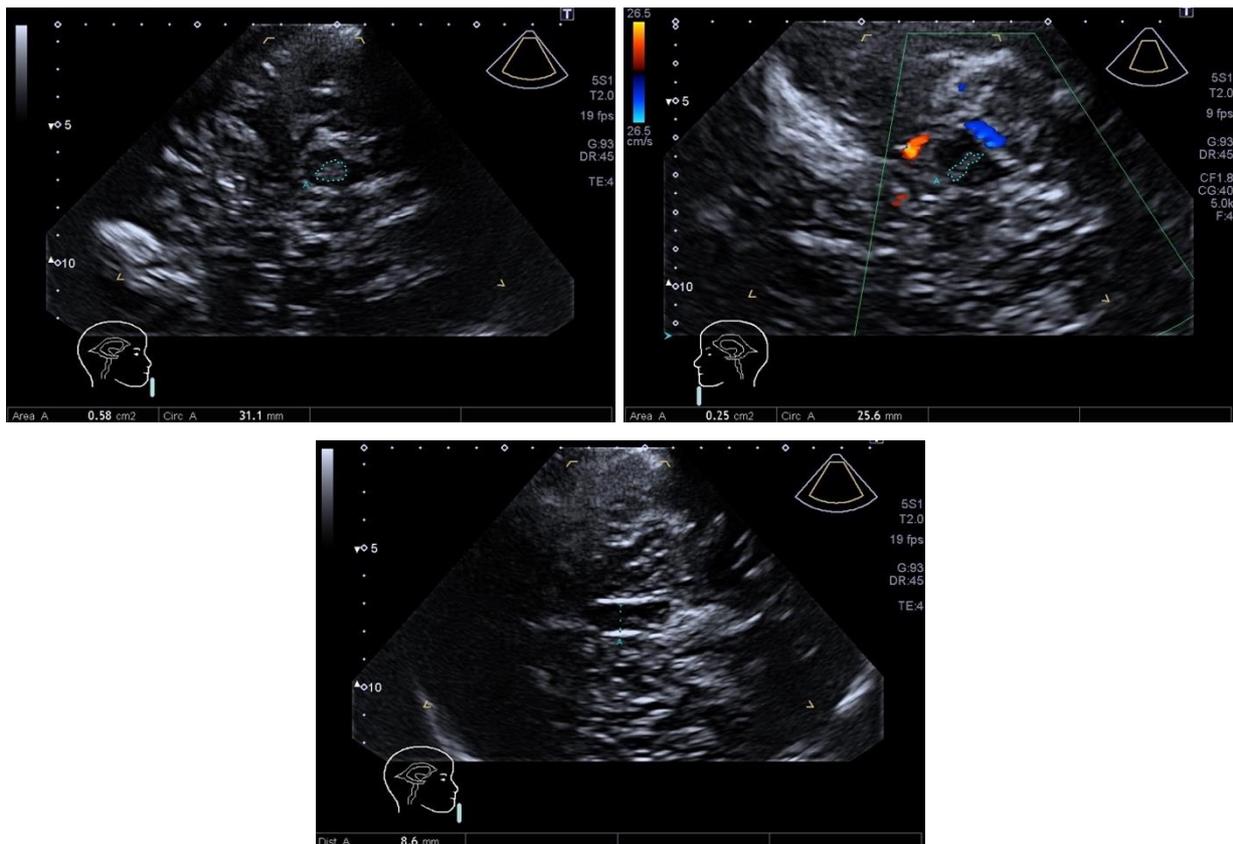


Figura 13 paziente con MP con sintomi prevalenti a sinistra. Finestra transtemporale. In alto a sinistra: SN destra: 0,58 cm²; In alto a destra SN sinistra: 0,25 cm². In basso il piano diencefalico: III ventricolo: 8.6 mm (età paziente 65 anni).

In 5 pazienti aventi clinicamente un parkinsonismo non-MP, l'assenza di una marcata iperecogenicità della SN ci ha permesso di confortare la diagnosi di partenza e in un caso, l'ampiezza del III ventricolo > 10 mm ha permesso di indirizzare verso una diagnosi precisa di parkinsonismo atipico-PSP. In un caso avente una diagnosi clinica di parkinsonismo iatrogeno, legato all'assunzione di Mutabon l'anno prima è stata riscontrata una iperecogenicità della SN a indicare una certa vulnerabilità del sistema nigro-striatale.

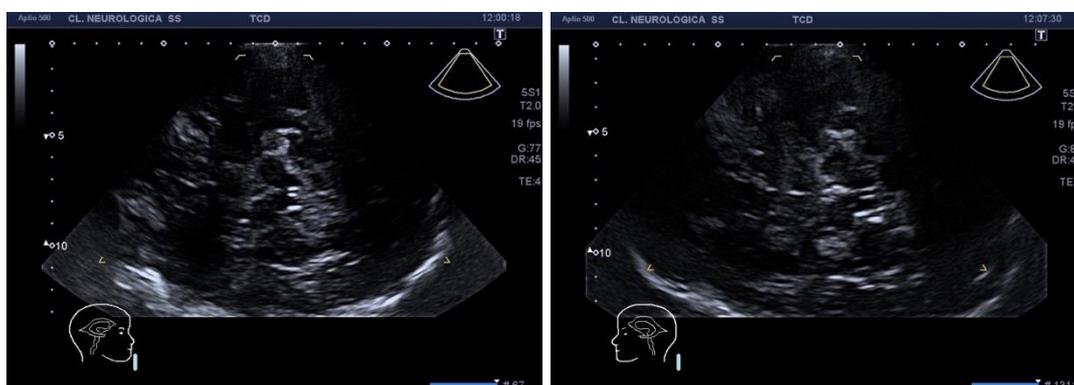


Figura 14 Paziente con diagnosi clinica di PSP. Finestra transtemporale. In alto insonato il piano mesencefalico dove non si riconosce una chiara iperecogenicità della SN. In basso il piano diencefalico: III ventricolo 8.5 mm (età del paziente 72 anni).

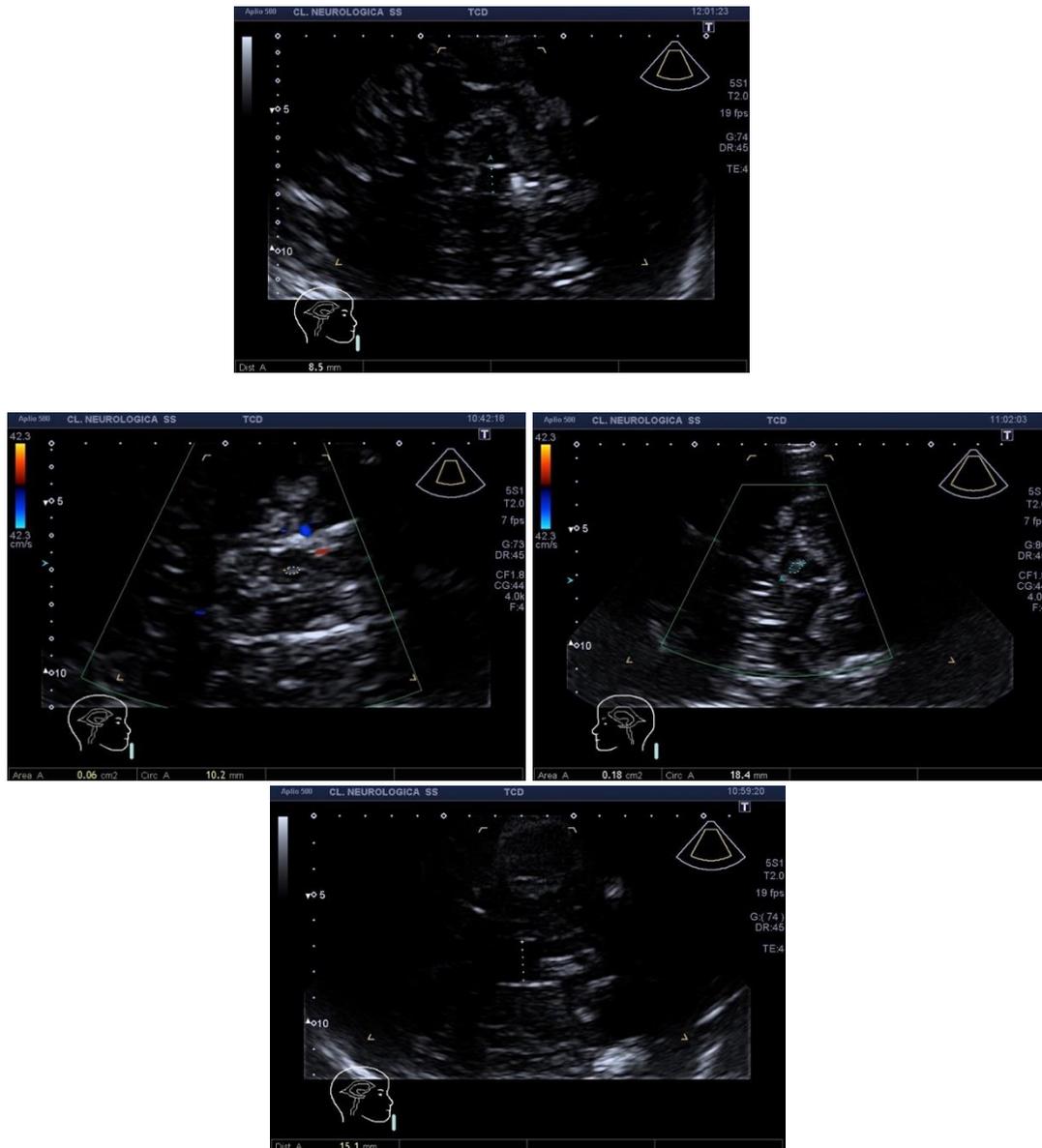


Figura 15 Paziente affetto da PSP. Finestra transtemporale. In alto il piano mesencefalico: a sinistra la SN di destra: 0,06 cm²; a destra la SN di sinistra: 0,18. In basso il piano diencefalico: III ventricolo 15,1 mm.





Figura 16 Paziente con parkinsonismo iatrogeno dopo assunzione di Mutabon. Finestra transtemporale. In alto il piano mesencefalico: a sinistra la SN di sinistra: 0,20 cm²; a destra la SN di destra: 0,23 cm². In base ai reperti ecografici e la risposta clinica al Mutabon è possibile ipotizzare in questa paziente una condizione di suscettibilità allo sviluppo di un possibile quadro di MP.

In un caso di tremore di ndd, l'assenza di una iperecogenicità della sostanza nera, di un nucleo lenticolare iperecogeno e una normale ampiezza del III ventricolo hanno permesso di confermare che quel tremore non era correlato a una MP.

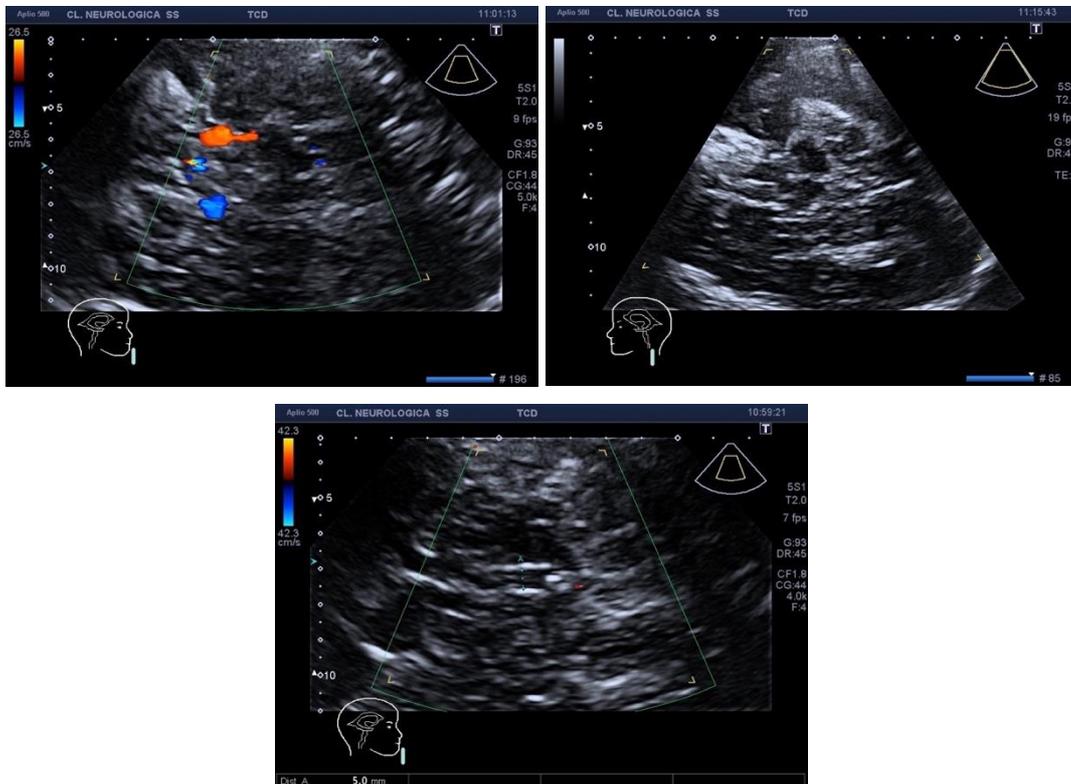
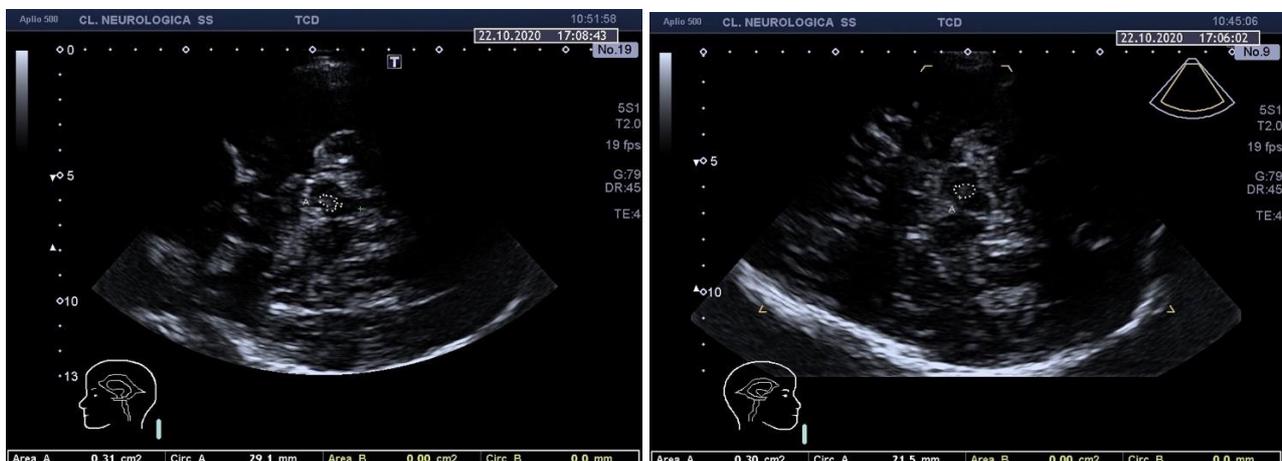


Figura 17 Paziente con tremore di ndd. Finestra transtemporale. In alto il piano mesencefalico: non si evidenzia una chiara iperecogenicità della SN. In basso il piano diencefalico: III ventricolo: 5 mm.

Infine in due pazienti in corso di definizione diagnostica, il riscontro di un'iperecogenicità bilaterale della sostanza nera in un caso e l'assenza nell'altro, hanno permesso di indirizzare verso una diagnosi di MP e di parkinsonismo non-MP rispettivamente.



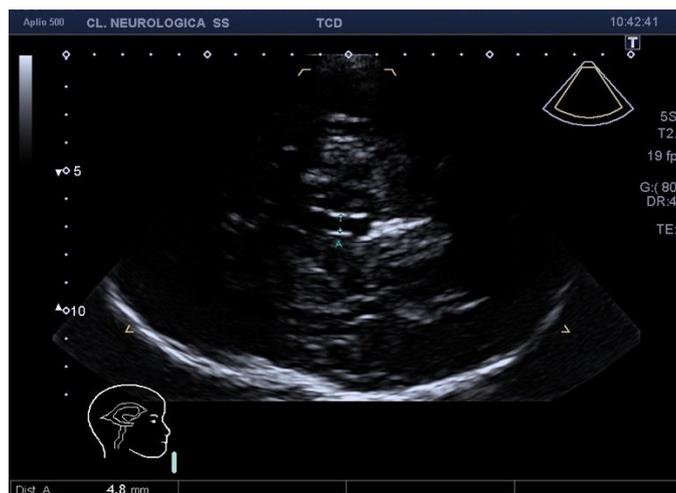


Figura 18 Paziente con sospetto diagnostico di parkinsonismo non-MP. Finestra transtemporale. In alto il piano mesencefalico con iperecogenità della SN: a sinistra la SN di sinistra: $0,31 \text{ cm}^2$; a destra la SN di destra: $0,30 \text{ cm}^2$.

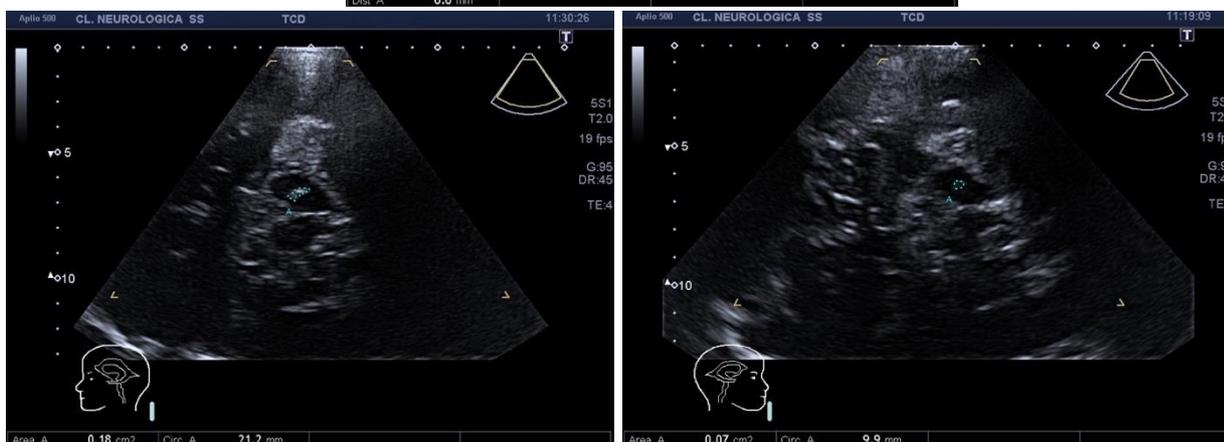
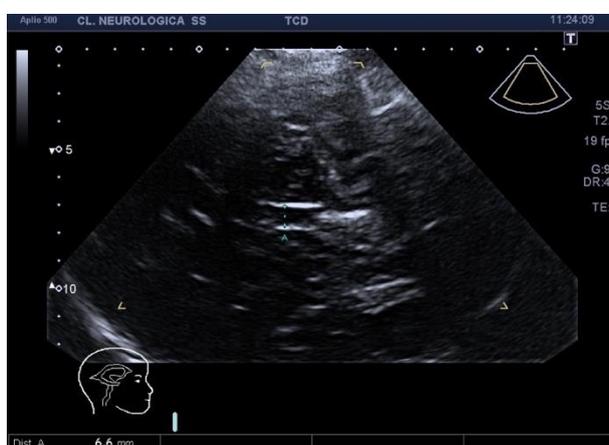


Figura 19 Paziente con sospetto diagnostico di parkinsonismo non-MP (PSP). Finestra transtemporale. In alto il piano diencefalico con III ventricolo: 6,6 mm. In basso il piano mesencefalico. A sinistra SN di sinistra: $0,18 \text{ cm}^2$; a destra la SN di destra: $0,07 \text{ cm}^2$.

In conclusione riconosciamo i limiti del nostro studio, rappresentato dal fatto che è uno studio retrospettivo con un esiguo numero di casi, due dei quali non hanno potuto procedere con gli accertamenti a causa dell'emergenza Coronavirus che ha colpito il nostro paese e ha reso difficoltoso il

follow-up. A ciò si aggiungono i limiti intrinseci alla metodica rappresentati dalla disponibilità di una adeguata finestra acustica e dalla dipendenza dell'operatore.

Nonostante questi limiti la forte associazione tra iperecogenicità della sostanza nera e MP permettono di affermare che l'ecografia parenchimale cerebrale possa essere un valido strumento di supporto nella diagnosi confermandone l'utilità nella *real-life*.

BIBLIOGRAFIA

- [1] W. Poewe *et al.*, «Parkinson disease», *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 3, pag. 17013, mar. 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.13.
- [2] J. M. Fearnley e A. J. Lees, «Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity», *Brain J. Neurol.*, vol. 114 (Pt 5), pagg. 2283–2301, ott. 1991, doi: 10.1093/brain/114.5.2283.
- [3] I. Mikolaenko *et al.*, «Alpha-synuclein lesions in normal aging, Parkinson disease, and Alzheimer disease: evidence from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)», *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 64, n. 2, pagg. 156–162, feb. 2005, doi: 10.1093/jnen/64.2.156.
- [4] A. J. Lees, J. Hardy, e T. Revesz, «Parkinson's disease», *Lancet Lond. Engl.*, vol. 373, n. 9680, pagg. 2055–2066, giu. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60492-X.
- [5] H. Braak, K. Del Tredici, U. Rüb, R. A. I. de Vos, E. N. H. Jansen Steur, e E. Braak, «Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease», *Neurobiol. Aging*, vol. 24, n. 2, pagg. 197–211, apr. 2003, doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
- [6] T. R. Sampson *et al.*, «Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease», *Cell*, vol. 167, n. 6, pagg. 1469-1480.e12, dic. 2016, doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018.
- [7] A. Ascherio e M. A. Schwarzschild, «The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention», *Lancet Neurol.*, vol. 15, n. 12, pagg. 1257–1272, nov. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7.
- [8] C. Klein e A. Westenberger, «Genetics of Parkinson's disease», *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 2, n. 1, pag. a008888, gen. 2012, doi: 10.1101/cshperspect.a008888.
- [9] A. Puschmann, «Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations», *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 19, n. 4, pagg. 407–415, apr. 2013, doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.01.020.
- [10] O. Goker-Alpan, R. Schiffmann, M. E. LaMarca, R. L. Nussbaum, A. McInerney-Leo, e E. Sidransky, «Parkinsonism among Gaucher disease carriers», *J. Med. Genet.*, vol. 41, n. 12, pagg. 937–940, dic. 2004, doi: 10.1136/jmg.2004.024455.
- [11] A. H. V. Schapira, K. R. Chaudhuri, e P. Jenner, «Non-motor features of Parkinson disease», *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 18, n. 7, pagg. 435–450, 2017, doi: 10.1038/nrn.2017.62.
- [12] C. G. Goetz *et al.*, «Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results», *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 23, n. 15, pagg. 2129–2170, nov. 2008, doi: 10.1002/mds.22340.

- [13] R. B. Postuma *et al.*, «MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease», *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 30, n. 12, pagg. 1591–1601, ott. 2015, doi: 10.1002/mds.26424.
- [14] J. Seibyl, D. Jennings, R. Tabamo, e K. Marek, «Neuroimaging trials of Parkinson's disease progression», *J. Neurol.*, vol. 251 Suppl 7, pagg. vII9-13, ott. 2004, doi: 10.1007/s00415-004-1704-5.
- [15] G. Cardaioli *et al.*, «Substantia nigra hyperechogenicity in essential tremor and Parkinson's disease: a longitudinal study», *Eur. J. Neurol.*, vol. 26, n. 11, pagg. 1370–1376, 2019, doi: 10.1111/ene.13988.
- [16] D. J. Surmeier, J. A. Obeso, e G. M. Halliday, «Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease», *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 18, n. 2, pagg. 101–113, gen. 2017, doi: 10.1038/nrn.2016.178.
- [17] J. Godau e D. Berg, «Role of transcranial ultrasound in the diagnosis of movement disorders», *Neuroimaging Clin. N. Am.*, vol. 20, n. 1, pagg. 87–101, feb. 2010, doi: 10.1016/j.nic.2009.08.003.
- [18] J. M. Hagenah *et al.*, «Transcranial sonography findings in a large family with homozygous and heterozygous PINK1 mutations», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, n. 9, pagg. 1071–1074, set. 2008, doi: 10.1136/jnnp.2007.142174.
- [19] J. Prestel, K. J. Schweitzer, A. Hofer, T. Gasser, e D. Berg, «Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease», *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 21, n. 10, pagg. 1763–1765, ott. 2006, doi: 10.1002/mds.21054.
- [20] H. Hochstrasser *et al.*, «Ceruleplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease», *Neurology*, vol. 63, n. 10, pagg. 1912–1917, nov. 2004, doi: 10.1212/01.wnl.0000144276.29988.c3.
- [21] D. Berg, C. Siefker, e G. Becker, «Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings», *J. Neurol.*, vol. 248, n. 8, pagg. 684–689, ago. 2001, doi: 10.1007/s004150170114.
- [22] D. Skoloudík e U. Walter, «Method and validity of transcranial sonography in movement disorders», *Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 90, pagg. 7–34, 2010, doi: 10.1016/S0074-7742(10)90002-0.
- [23] U. Walter e D. Školoudík, «Transcranial sonography (TCS) of brain parenchyma in movement disorders: quality standards, diagnostic applications and novel technologies», *Ultraschall Med. Stuttg. Ger. 1980*, vol. 35, n. 4, pagg. 322–331, ago. 2014, doi: 10.1055/s-0033-1356415.
- [24] M. D. Mijajlovic, «Transcranial sonography in depression», *Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 90, pagg. 259–272, 2010, doi: 10.1016/S0074-7742(10)90018-4.
- [25] U. Walter *et al.*, «Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art», *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 33, n. 1, pagg. 15–25, gen. 2007, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.021.

- [26] M. Naumann, G. Becker, K. V. Toyka, T. Supprian, e K. Reiners, «Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography», *Neurology*, vol. 47, n. 5, pagg. 1284–1290, nov. 1996, doi: 10.1212/wnl.47.5.1284.
- [27] U. Walter, K. Krolkowski, B. Tarnacka, R. Benecke, A. Czlonkowska, e D. Dressler, «Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease», *Neurology*, vol. 64, n. 10, pagg. 1726–1732, mag. 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000161847.46465.B9.
- [28] S. van de Loo *et al.*, «Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 81, n. 10, pagg. 1087–1092, ott. 2010, doi: 10.1136/jnnp.2009.196352.
- [29] A. Berardelli *et al.*, «EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease», *Eur. J. Neurol.*, vol. 20, n. 1, pagg. 16–34, gen. 2013, doi: 10.1111/ene.12022.
- [30] G. Becker, J. Seufert, U. Bogdahn, H. Reichmann, e K. Reiners, «Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography», *Neurology*, vol. 45, n. 1, pagg. 182–184, gen. 1995, doi: 10.1212/wnl.45.1.182.
- [31] D. Berg, J. Godau, e U. Walter, «Transcranial sonography in movement disorders», *Lancet Neurol.*, vol. 7, n. 11, pagg. 1044–1055, nov. 2008, doi: 10.1016/S1474-4422(08)70239-4.
- [32] U. Walter, L. Niehaus, T. Probst, R. Benecke, B. U. Meyer, e D. Dressler, «Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes», *Neurology*, vol. 60, n. 1, pagg. 74–77, gen. 2003, doi: 10.1212/wnl.60.1.74.
- [33] A. E. P. Bouwmans, A. M. M. Vlaar, K. Srujijes, W. H. Mess, e W. E. J. Weber, «Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes», *Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 90, pagg. 121–146, 2010, doi: 10.1016/S0074-7742(10)90009-3.
- [34] P. Mahlknecht *et al.*, «Midbrain hyperechogenicity, hyposmia, mild parkinsonian signs and risk for incident Parkinson's disease over 10 years: A prospective population-based study», *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 70, pagg. 51–54, 2020, doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.12.008.
- [35] A. W. Michell, S. J. G. Lewis, T. Foltynie, e R. A. Barker, «Biomarkers and Parkinson's disease», *Brain J. Neurol.*, vol. 127, n. Pt 8, pagg. 1693–1705, ago. 2004, doi: 10.1093/brain/awh198.