psicoLAB
LABORATORIO DI RICERCA E SVILUPPO

Neuroscienze

psicoLAB.net 2 (2005) 72-85

Studio Neuropsicofisiologico nel Parkinson

Anomalie Neurofisiologiche e Valutazione Cognitiva e Neuropsicologica in Pazienti affetti da Morbo di Parkinson e da Sindromi Parkinsoniane

[1]**Cristina Bergia***

[1]*Servizio di Neurofisiopatologia Clinica*
Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche
Università degli Studi di Firenze

ABSTRACT

Potenziali evocati evento-correlati (ERPs), ottenuti con il classico paradigma "odd-ball" uditivo (stimoli tonali e verbali) con conteggio dello stimolo target (raro), sono stati registrati in pazienti de-novo, di prima diagnosi di morbo di Parkinson ed in soggetti normali che compongono il gruppo di Controllo. Appartiene al gruppo Sperimentale un caso singolo di Parkinsonismo (Atrofia Multisistemica-MSA).
I pazienti appartengono ad uno stadio iniziale della malattia; la sintomatologia motoria non ha raggiunto un elevato grado di disabilità. Tutti i pazienti non sono in trattamento farmacologico.
In accordo con altri studi degli ERPs in pazienti con breve durata di malattia, non abbiamo evidenziato alterazioni significative di latenza.
Differenze maggiormente significative negli ERPs sono state riscontrate invece riguardo ai parametri ampiezza e area.
In accordo con i correlati elettrofisiologici della "demenza sottocorticale" sono state rilevate alterazioni a carico di componenti precoci, quali la P2 e la N2.
L'ampiezza e l'area della P2, manifestazione precoce di quei processi di decisione correlati con le successive componenti endogene N2 e P3, sono maggiori nel gruppo dei pazienti; l'area della N2, considerata come espressione del processo decisionale relativo alla discriminazione sensoriale dello stimolo atteso, è risultata globalmente maggiore nei pazienti i quali, a differenza dei controlli, generano una N2 ancora più ampia nelle risposte agli stimoli rari verbali rispetto a quelli tonali.
La P300 è espressione globale dei molteplici processi cerebrali implicati nel mantenimento della memoria di lavoro. Riguardo ad essa abbiamo evidenziato una riduzione significativa di ampiezza e

*Corresponding author.
E-mail address: c.bergia@psicolab.net

 psicoLAB.net © 2005. All rights reserved

area nel gruppo dei pazienti, in entrambe le modalità di stimolo utilizzate, ovvero sia in risposta ai toni che alle parole, senza differenze tra i due tipi di stimoli.
Al fine di compiere una valutazione globale del coinvolgimento cognitivo è stato impiegato il Mini-Mental State Examination (MMSE). Il deficit cognitivo non raggiunge entità tale da indicare veri e propri quadri di demenza; escludiamo pertanto che i pazienti de-novo esaminati nel nostro studio siano dementi.
Al Wisconsin Card Sorting Test i pazienti hanno commesso un numero significativamente maggiore di errori non-perseverativi; anche la percentuale di errori perseverativi ha raggiunto significatività statistica del gruppo. Tuttavia il deficit attenzionale riportato nel gruppo dei pazienti non si può ritenere globalmente patologico.
L'attenzione è apparsa compromessa in risposta ad un compito di attenzione sostenuta; al Cancellation Test il gruppo Sperimentale ha riportato un numero significativamente maggiore di errori rispetto al gruppo di Controllo. I dati derivanti dalla valutazione della depressione, eseguita mediante il Beck Depression Inventory, (BDI) confermerebbero la presenza di sintomi depressivi di lieve o moderata entità nel gruppo dei pazienti, in accordo con la letteratura riguardante la depressione nelle fasi iniziali del Parkinson.
Le anomalie degli ERPs e le prestazioni deficitarie ai test sembrano confermare la presenza di disturbi cognitivi già in fasi precoci della malattia.

INTRODUZIONE

IL MORBO DI PARKINSON

Il Morbo di Parkinson è una malattia neurologica degenerativa caratterizzata dalla perdita di cellule dopaminergiche nella substantia nigra.

James Parkinson ne descrisse la classica sintomatologia motoria (tremore, bradicinesia, acinesia, rigidità e instabilità posturale), escludendo, da principio, che fosse tipica della malattia una compromissione delle capacità cognitive e affermando l'assenza di alterazioni dello stato mentale ("the senses and the intellect remain uninjured"-1817).

"… moto tremolante involontario, con forza muscolare ridotta, di parti non in azione, anche quando vengono sorrette; con propensione a piegare il tronco in avanti e a passare da un'andatura al passo alla corsa; assenza di alterazioni sensitive e dell'intelletto" [Parkinson, 1817].

Ben presto ci si rese conto che questi pazienti potevano essere affetti da numerosi disturbi riguardanti la sfera cognitiva ed affettiva.

Per quanto riguarda la presenza di disturbi cognitivi, si attribuisce a Trousseau ed a Charcot il merito di averli notati per primi, verso la metà del secolo scorso. Ball, psichiatra a Sainte Anne, fu probabilmente il primo a registrare la frequenza delle manifestazioni psichiatriche [Ball, 1882].

Il quadro patologico descritto da James Parkinson come "shaking palsy" rappresenta la forma più frequente e meglio definita di disordine del movimento, causato da alterazioni a carico del circuito motorio dei nuclei della base. Notevoli progressi sono stati conseguiti a partire dalla fine degli anni '50, quando Arviol Carlsson dimostrò che l'80% della dopamina cerebrale si trova nei nuclei della base [Carlsson, 1959]. In seguito, Oleh Hornykiewicz osservò che i cervelli dei soggetti che avevano sofferto di morbo di Parkinson presentavano bassi livelli di dopamina, norepinefrina e serotonina; ma che la dopamina era quella ridotta in modo più drastico [Hornykiewicz, 1966].

Il morbo di Parkinson quindi è divenuto il primo esempio di malattia neurologica associata con la carenza di un particolare neurotrasmettitore.

Le cause di questa patologia rimangono sconosciute sebbene l'opinione che prevale attualmente è che la malattia di Parkinson possa essere la manifestazione di diverse condizioni che hanno un comune percorso finale.

I soggetti possono essere affetti in modo

diverso da una combinazione di fattori genetici e ambientali.

Secondo recenti stime da parte dell' Organizzazione mondiale della sanità (OMS), l'incidenza dei malati di Parkinson in Europa è dello 0,5% , per un totale di circa un milione di persone.

In Italia si può ritenere che esistano attualmente 200.000 persone affette da questa malattia, che arriveranno ad essere nel 2005 circa 250.000.

L'età media di insorgenza del Parkinson è di 60 anni. Nel 5-10% dei soggetti che sviluppano la malattia, questa si manifesta prima dei 50 anni e, in alcuni casi, prima dei 40 anni (esordio giovanile).

Nell'adulto sano la perdita di cellule e pigmento nella substantia nigra è maggiore proprio intorno al sessantesimo anno di età. Essa costituisce dunque un fattore eziologico importante.

La prevalenza della malattia correlata all'età mostra come il morbo di Parkinson colpisca maggiormente i soggetti più anziani [Mutch, et al., 1986].

Il morbo di Parkinson è lievemente più frequente negli uomini, ma, siccome le donne vivono più a lungo e la prevalenza aumenta con l'età, ci sono più donne anziane affette dalla malattia.

La diagnosi di morbo di Parkinson rimane prevalentemente clinica e si basa sulla presenza della caratteristica triade rigidità extrapiramidale, tremore e bradicinesia; la diagnosi è suffragata da una buona risposta alla terapia dopaminergica e dal coinvolgimento asimmetrico degli arti all'esordio [Gelb, et al., 1999].

Affinché i primi sintomi di Parkinson appaiano, è necessario che sia danneggiato almeno il 60% delle cellule della substantia nigra e vi sia una diminuzione dell'80% della dopamina nello striatum. Questo lascia supporre che la malattia insorga molto prima della comparsa dei sintomi e relativa diagnosi e che vi sia una consistente percentuale di popolazione che, pur in assenza di sintomi, sta sviluppando il morbo di Parkinson. Tale fatto risulta estremamente importante, in quanto una diagnosi precoce del problema potrebbe indurre un tempestivo trattamento capace di rallentare significativamente il decorso.

I PARKINSONISMI O SINDROMI PARKINSONIANE

Esistono forme cliniche che per molti aspetti assomigliano alla malattia di Parkinson, ma in realtà non lo sono. Negli ultimi 10-15 anni un crescente interesse ha suscitato lo studio di queste forme particolari e la caratterizzazione clinica e patologica. Il bagaglio di conoscenza così accumulato e l'avvento di

nuove metodiche strumentali permette oggi di essere più precisi nel diagnosticare casi di parkinsonismo che in passato venivano classificati come morbo di Parkinson.

Un dubbio diagnostico va posto quando la modalità d'esordio è tipicamente monolaterale o sono presenti sintomi atipici, quando il decorso è rapido ed invalidante e quando non vi è buona risposta alla levodopa. I parkinsonismi possono essere suddivisi in due gruppi principali: uno cosiddetto sintomatico (o secondario) in cui è riconoscibile una causa; l'altro definito primitivo, in cui la causa rimane sconosciuta. Fra tutti i parkinsonismi la malattia di Parkinson è quella più diffusa, rappresentando circa il 65-70% di tali malattie.

I POTENZIALI EVOCATI

Dall'EEG spontaneo si differenzia un'attività "evocata" dalla presentazione dello stimolo da analizzare, che prende il nome di Potenziale Evocato (PE). Ciò significa che, per qualsiasi stimolazione sensoriale esterna, il cervello risponde con un'onda specifica, caratterizzata da una particolare latenza, ampiezza e polarità. I potenziali evocati sono definibili come modificazioni elettriche che avvengono nel sistema nervoso centrale a seguito di uno stimolo esterno. Essi si distinguono in due tipi fondamentali:

- stimolo-correlati
- evento-correlati o ERPs (Event-Related Potentials).

I Potenziali Stimolo-Correlati rappresentano la risposta obbligata di pool neuronali ad uno stimolo particolare e, le loro caratteristiche identificative (latenza e ampiezza), dipendono dalle caratteristiche fisiche dello stimolo applicato (per es., tono e intensità per il sistema uditivo;

psicoLAB.net © 2005. All rights reserved

contrasto, luminanza e frequenza spaziale per il sistema visivo; intensità e modalità di stimolazione per il sistema somatosensoriale), risultando quindi relativamente insensibili alle variazioni delle funzioni superiori, come la discriminazione e l'attenzione.

I Potenziali Evento-Correlati (ERPs), diversamente da quelli stimolo correlati, sono dipendenti dal contenuto informativo dello stimolo [Sutton et al., 1965]: compaiono solo quando il soggetto presta attenzione allo stimolo e quando a questo è stato attribuito un "significato".

La loro generazione è funzione del contesto psicologico (evento) in cui avviene la stimolazione e la loro latenza è nell'ambito temporale dei fenomeni attentivi e della cognizione.

Lo studio dei potenziali evento-correlati ha avuto grande sviluppo negli anni più recenti, fondamentalmente in relazione all'aumentata prevalenza dei disturbi mentali organici nelle patologie dell'età senile e presenile, conseguente all'aumento della vita media.

Dopo i primi studi degli anni '60, condotti da psicologi cognitivi (Sutton,1965; Donchin,1966), il campo degli ERPs è stato esplorato da neurofisiologi clinici e sperimentali che hanno portato all'ampliamento delle metodiche tecniche ed al tentativo di applicazione clinica di queste attività biolettriche.

L'interesse del presente studio è rivolto ai potenziali evento-correlati a lunga latenza "cognitivi",(correlati a molteplici processi cognitivi come l'attenzione, la memoria, le funzioni linguistiche, ed altri ancora) e specificamente a quello fra essi che ha trovato maggior applicazione in neurofisiologia clinica: la P300.

La P300 viene utilizzata come misura obiettiva del deficit cognitivo nella valutazione delle diverse forme di demenza e di alcune patologie psichiatriche (schizofrenia e depressione), a completamento delle tradizionali indagini neuropsicologiche.

La P300 non riflette una specifica funzione cognitiva, ma è espressione globale dei molteplici processi cerebrali implicati nel mantenimento della memoria di lavoro: questa onda viene generata ogni qualvolta il soggetto aggiorna la propria rappresentazione mentale del contesto ambientale nel quale si trova ad operare [Doncin,1981].

Si tratta di un fenomeno elettrofisiologico che si colloca al termine di una complessa sequenza di elaborazione cognitiva, attivata dal paradigma di stimolazione e conclusa periodicamente dalla presentazione dello stimolo significativo.La latenza della P300 esprime il tempo impiegato dal soggetto per completare il pieno riconoscimento dello stimolo atteso. L'ampiezza, invece, è funzione inversa della probabilità di comparsa (sia oggettiva che soggettiva) dello stimolo significativo e dalla quantità di informazione da esso trasmessa al soggetto.

I generatori neuronali della P300 sono stati localizzati in numerose strutture corticali (i lobi frontali, temporali, parietali, il giro cingolato) e sottocorticali (amigdala/ippocampo,caudato e talamo); facenti

parte di complessi circuiti neurali preposti all'analisi intracerebrale di stimoli semanticamente rilevanti [Halgren et al., 1998; Opitz et al., 1999].

IPOTESI E OBIETTIVI

L'associazione con disturbi cognitivi specifici e con quadri di demenza nel Morbo di Parkinson è accertata in fasi avanzate della malattia (durata > di 5 anni).

Questo studio è stato compiuto al fine di rilevare la presenza di una compromissione delle funzioni cognitive negli stadi precoci della Malattia di Parkinson.

Spesso sono state discusse le difficoltà metodologiche nello studio dei disturbi intellettivi in questa patologia [Fattaposta, et al., 1990; Sartucci, et al., 1990].

Il solo impiego di tests psicometrici, richiedendo quasi sempre delle risposte motorie che in qualche modo alterano le prestazioni del paziente, possono in alcuni casi impedire una corretta valutazione dello stato reale delle funzioni cognitive.

Tali difficoltà hanno stimolato i ricercatori ad affrontare lo studio dei disturbi intellettivi nel morbo di Parkinson con l'ausilio di un approccio di tipo elettrofisiologico che permetta di affiancare e sostenere il dato neuropsicologico.

Date le difficoltà metodologiche nello studio

dei disturbi intellettivi in questa patologia, al fine di un assessment più preciso dei processi cognitivi, questo lavoro si è avvalso di un approccio di tipo neurofisiologico e neuropsicologico.

Negli studi impieganti gli ERPs, i soggetti vengono valutati dal punto di vista neuropsicologico e clinico, ed analizzate le correlazioni di tale parametro elettrofisiologico con gli indici del coinvolgimento cognitivo, motorio e con il tipo di trattamento instaurato.

Con questo studio, ci proponiamo di studiare gli ERPs in pazienti di prima diagnosi di morbo di Parkinson e di Sindromi Parkinsoniane, in fase precoce di malattia e liberi da terapia farmacologica.

L'interesse è rivolto alla valutazione dell'attenzione mediante l'analisi ai vari stadi della processazione degli stimoli ed in particolare della componente N1; con l'analisi delle successive componenti precoci P2 e N2 verrà indagato il processo decisionale relativo alla discriminazione sensoriale dello stimolo atteso; i processi di orienting ed encoding verranno rispettivamente studiati tenendo conto delle componenti P3a e P3b.

Confrontando i diversi paradigmi di stimolazione impiegati (toni e parole) ci proponiamo di valutare anche una possibile diversità di processazione a seconda che vengano presentati stimoli neutri o significativi.

Oltre a verificare se sussistano differenze significative nei diversi tipi di task sopra descritti, siamo interessati a confrontare i parametri relativi al fenomeno elettrofisiologico con i risultati ottenuti ai test di assessment clinico e di valutazione neuropsicologica.

MATERIALE E METODO

SOGGETTI

Sono stati studiati 15 soggetti, 8 (6 F;2 M; Range-età: 40-70) per il Gruppo di Controllo, 7 (4 F; 3 M; Range-età: 50-80) per il Gruppo Sperimentale.

Tutti i soggetti sono volontari non retribuiti, che hanno fornito il proprio consenso informato per la partecipazione alla ricerca [Faden et al., 1986].

Dei 7 pazienti appartenenti al Gruppo Sperimentale 6 sono affetti da Morbo di Parkinson, una paziente è affetta da parkinsonismo (Atrofia Multisistemica-MSA).

Tutti i pazienti sono stati reclutati presso il Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Careggi" di Firenze, dove sono seguiti ambulatoriamente.

I pazienti sono stati valutati, in fase di assessment diagnostico, mediante l'Unified Parkinson's disease rating scale [Fahn, et al., 1987], (UPDRS-III esame motorio: Mean ± SD/ Range: 12,3 ± 7,9/ 5 – 29); la scala di Hoenh e Yahr [Hoenh and Yahr, 1967], (H&Y: Mean ± SD/ Range: 1,4 ± 0,6 / 1 - 2.5, Stadio < di 3); e la Schwab and England activities of daily living scale [Schwab and England, 1969], (S&E: Mean ± SD/ Range: 92,1 ± 5,9 / 80 – 98 %, Punteggio percentuale > di 80%). In base a questa valutazione clinica è risultato che i pazienti del nostro studio appartengono ad uno stadio iniziale della malattia; la sintomatologia motoria non ha raggiunto un elevato grado di disabilità e quasi tutti presentano il classico sintomo di esordio della malattia, il tremore.

Tutti i pazienti non sono in trattamento farmacologico.

STRUMENTI NEUROFISIOLOGICI

Le registrazioni sono state eseguite presso il Servizio di Neurofisiopatologia Clinica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Careggi" di Firenze.

I potenziali evocati sono stati ottenuti con il paradigma odd-ball uditivo, in cui stimoli inattesi o rari vengono presentati frammisti a stimoli più frequenti [Sutton, 1965]. L'evento raro, o inatteso, differisce da quello frequente per contenuto frequenzale e/o intensità.

La seduta sperimentale prevedeva 2 modalità, ripetute ciascuna 2 volte per tutti i soggetti (in modo randomizzato):

-ODDBALL ATTIVO CON STIMOLI TONALI: i soggetti contano mentalmente il numero degli stimoli target (rari) costituiti da

 psicoLAB.net © 2005. All rights reserved

toni più acuti ed ignorano quelli non-target (frequenti) costituiti da toni più bassi.

-ODDBALL ATTIVO CON STIMOLI VERBALI: i soggetti contano mentalmente gli stimoli target (rari) costituiti dal nome del soggetto esaminato ed ignorano quelli non-target (frequenti), costituiti da una parola assonante al nome del soggetto (es. Paola/Tavola).

E' stato usato un apparecchio per EEG e Potenziali Evocati MIZAR con programma BASIS BE (EBNeuro Firenze) a 40 canali. Il segnale è stato acquisito con un campionamento a 16 bits, con conversione analogico digitale Sigma/Delta.

E' stata utilizzata una cuffia precablata con 20 elettrodi Ag/AgCl, posizionati sullo scalpo secondo la convenzione 10-20 internazionale [Jasper, 1958; American Electroencephalografic Society, 1994].

L'EOG e stato ottenuto utilizzando una coppia di elettrodi per la rilevazione dei movimenti oculari, collocati a livello del canto laterale superiore di un lato ed inferiore controlaterale.

L'elettrodo di terra è posizionato nella cuffia, in posizione frontale mediana. Come elettrodi di riferimento sono stati usati gli elettrodi A1/A2, posizionati su entrambi i lobi auricolari, cortocircuitati insieme.

Gli ERPs sono stati registrati simultaneamente da tutti gli elettrodi posti sullo scalpo. La registrazione iniziava solo dopo aver ridotto le impedenze sotto i 5 kOhm, con valori omogenei per tutti gli elettrodi.

La frequenza di campionamento era di 128 Hz. Per la visualizzazione delle tracce è stata utilizzata una banda passante compresa tra 0,1 Hz e 30 Hz. [Desmedt, 1977; Donchin et al., 1977].

Sono stati utilizzati stimoli acustici (toni: durata 50 msec. e intensità di 60 dB sopra la soglia soggettiva), erogati binauralmente con intervallo interstimolo variabile da 1500 msec. a 2500 msec.

Gli stimoli da discriminare sono stati distinti in target (rari) e non-target (frequenti), in base al diverso contenuto frequenziale (rari: 2000 Hz; frequenti 1000 Hz) e alla differente probabilità di comparsa (rari: 20%; frequenti 80%).

Gli stimoli verbali sono stati registrati sotto forma di file Audio-wave. Come stimolo frequente abbiamo considerato la parola assonante al nome del soggetto; come stimolo raro il nome del soggetto.

L'epoca di analisi è compresa fra -200 msec. e +800 msec. rispetto allo stimolo.

I 200 msec. precedenti lo stimolo sono stati utilizzati per definire il valore di riferimento per la misura delle ampiezze delle varie componenti [Desmedt, 1977].

Le sedute, individuali, hanno avuto una durata di due ore circa per ogni soggetto.

Ciascun soggetto, comodamente seduto, era rivolto verso una parete bianca. Dopo essere stato rassicurato sul fatto di non correre nessun pericolo, né fisico né psicologico, ad ogni soggetto è stato chiesto di restare il più fermo possibile, di mantenere lo sguardo fisso su una mira (una matita rossa, lunga 10 cm, larga 2 cm), posta sulla parete di fronte e di muovere il meno possibile gli occhi durante tutta la prova, per ridurre al minimo gli artefatti di origine oculare.

ANALISI STATISTICHE

Per lo studio dei dati relativi alle misure elettrofisiologiche sono stati misurati, per ogni singolo potenziale, i valori di latenza, ampiezza ed area registrati dagli elettrodi Fz, Cz, Pz di cui sono state calcolate la media e la deviazione standard, il valore minimo e massimo.

E' stata poi eseguita la procedura di Analisi Multivariata della Varianza (MANOVA).

Le ampiezze, le latenze e le aree delle singole componenti sono state utilizzate come variabili dipendenti nell' analisi statistica, usando il programma STAT-VIEW.

Abbiamo valutato come fattori intra-individuali: la modalità di stimolazione (Oddball attivo con Toni e Oddball attivo con Parole) e la posizione degli elettrodi di registrazione (elettrodo: Fz, Cz, Pz). Come fattori inter-individuali i due gruppi (gruppo di controllo e gruppo sperimentale).

STRUMENTI DI VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

Prima della registrazione dei Potenziali Evocati tutti i pazienti ed i soggetti di controllo sono stati sottoposti ad una seduta testologica della durata complessiva di circa ½ ora, nella quale venivano somministrati i test riportati qui di seguito.

Al fine di compiere una valutazione globale del coinvolgimento cognitivo, è stato somministrato il Mini-Mental State Examination (MMSE) [Folstein et al., 1975].

In seguito è stata somministrata una versione modificata del Wisconsin Card Sorting Test (mWCST) [Nelson, 1976] per rilevare la presenza di un disturbo di natura attenzionale legato alla capacità di formare e mantenere concetti, oltre che a quella "flessibilità" mentale che consentirebbe uno spostamento dell'attenzione ("shift" attentivo") da un set cognitivo ad un altro sulla base di un'indicazione ambientale.

Per valutare la capacità di mantenere uno stato di attenzione, è stato impiegato il Test di Cancellazione di lettere [Dille et al., 1974].

Il Test valuta diverse funzioni oltre alla capacità di attenzione sostenuta, tra cui la ricerca visiva e l'attivazione e inibizione di rapide risposte motorie.

Infine a tutti i soggetti appartenenti ai due gruppi è stato somministrato il Beck Depression Inventory (BDI) [Beck et al., 1961].

Il BDI è stato impiegato come strumento di rilevazione di sintomi depressivi in pazienti che risultano essere in uno stadio iniziale della malattia, quindi di valutazione del livello di tono umorale e di una possibile depressione endogena e/o reattiva alla malattia.

RISULTATI

ERPs

Tutti i soggetti, sia quelli del gruppo Sperimentale che quelli del gruppo di Controllo sono stati in grado di eseguire le prove. Il numero di Errori di conteggio commessi dai pazienti durante le registrazioni è stato basso e comunque sovrapponibile a quello dei soggetti di controllo.

In accordo con altri studi degli ERPs in pazienti con breve durata di malattia, non abbiamo evidenziato alterazioni significative di latenza.

Differenze maggiormente significative negli ERPs sono state riscontrate invece riguardo ai parametri ampiezza e area.

L'**ampiezza** della **P2** è maggiore nei pazienti [**Gruppo**: F(df 1.27) 8.6;p<0.001] in tutte le condizioni indipendentemente dal tipo di stimolo. Inoltre la P2 è meno "modulata" nel gruppo dei pazienti rispetto ai controlli [**Gruppo*x*Stimolo**: F(df 1.27) 4.2; p< 0.05], ovvero i pazienti mostrano valori simili della P2 nelle risposte agli stimoli frequenti e rari; mentre i controlli hanno una minor ampiezza della P2 negli stimoli rari rispetto alle risposte agli stimoli frequenti (Fig. 1).

L'**area**, come l'ampiezza, della P2 è maggiore nel Gruppo dei pazienti [**Gruppo**: F(df 1.27) 8.4; p<0.001].

L'**area** della **N2** è maggiore nei pazienti [**Gruppo**: F (df 1.27) 12.5; p<0.001] e soprattutto vi è un marcato incremento nelle risposte alle parole rispetto al gruppo di Controllo dove invece l'area è simile in risposta agli stimoli tonali e verbali [**Gruppo*x*Modalità**: F (df 1.27) 8.1; p<0.001] (Fig. 2).

Per quanto riguarda invece la **P3** l'**ampiezza** è risultata significativamente ridotta nei pazienti [**Gruppo**: F(df 1.27) 4.5; p<0.05] in entrambe le modalità di stimolo utilizzate, ovvero sia in risposta a stimoli tonali, sia verbali. L'**area** della P3 è marcatamente ridotta nei pazienti [**Gruppo**: F (df 1.27) 16.6 p<0.0001] sia in risposta ai toni che alle parole senza differenze tra i due tipi di stimoli (Fig. 3).

psicoLAB.net © 2005. All rights reserved

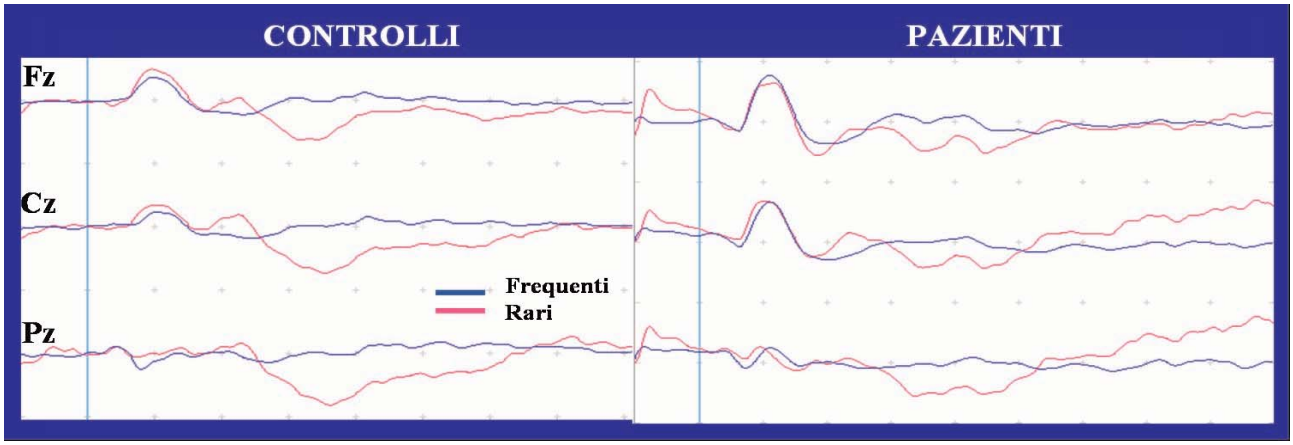

Figura 1

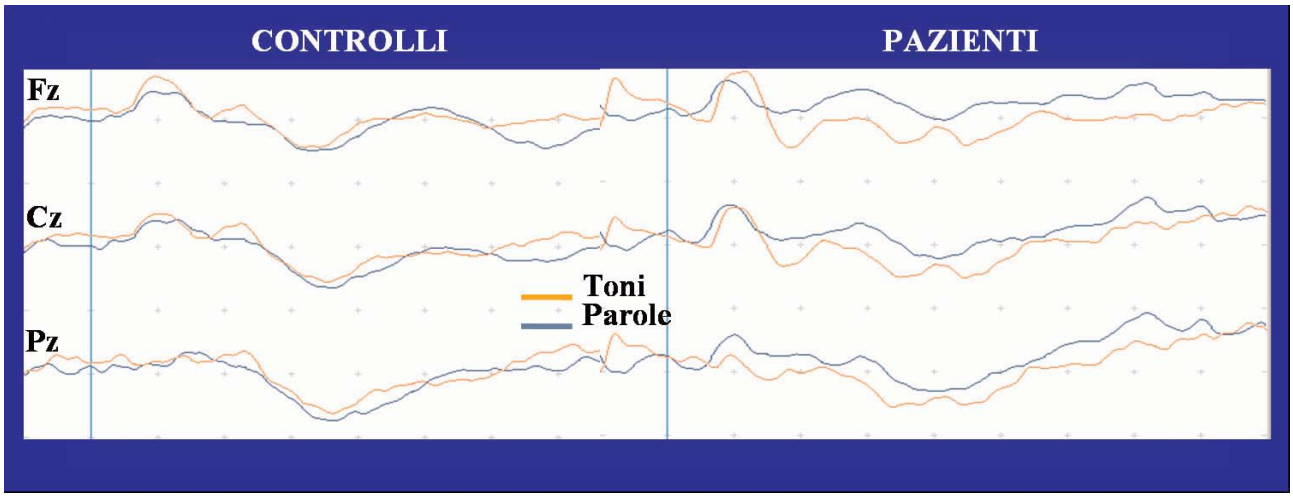

Figura 2

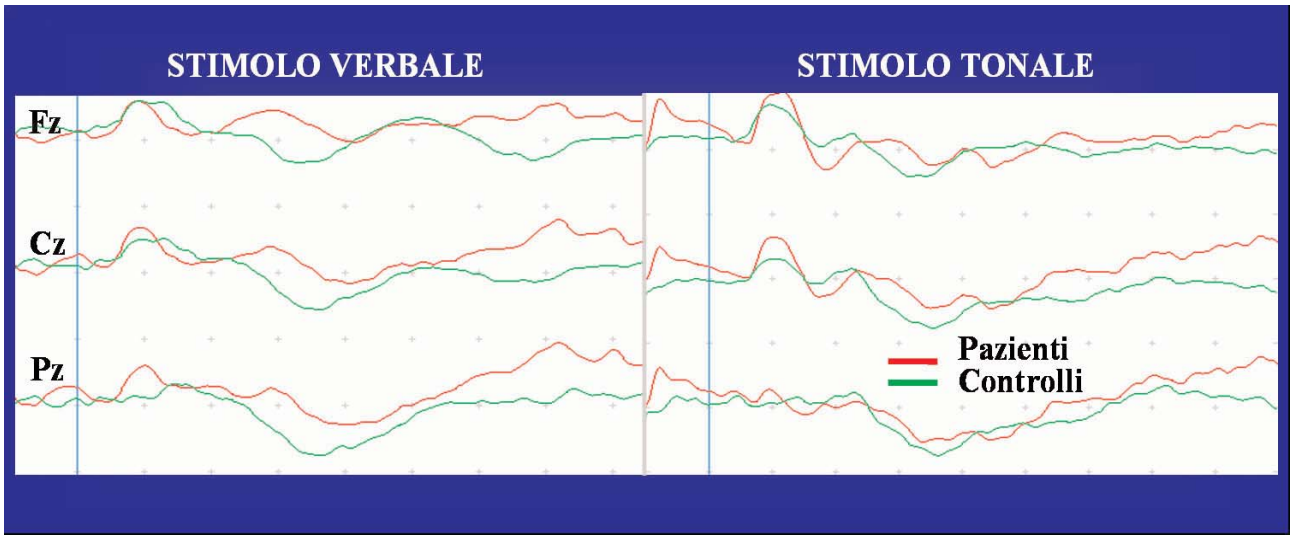

Figura 3

TEST

I dati neurofisiologici sono stati affiancati ed in parte sostenuti dai risultati ottenuti ai test di valutazione neuropsicologica somministrati, in unica seduta prima delle registrazioni degli ERPs, a tutti i soggetti appartenenti ai due gruppi (Fig. 4).

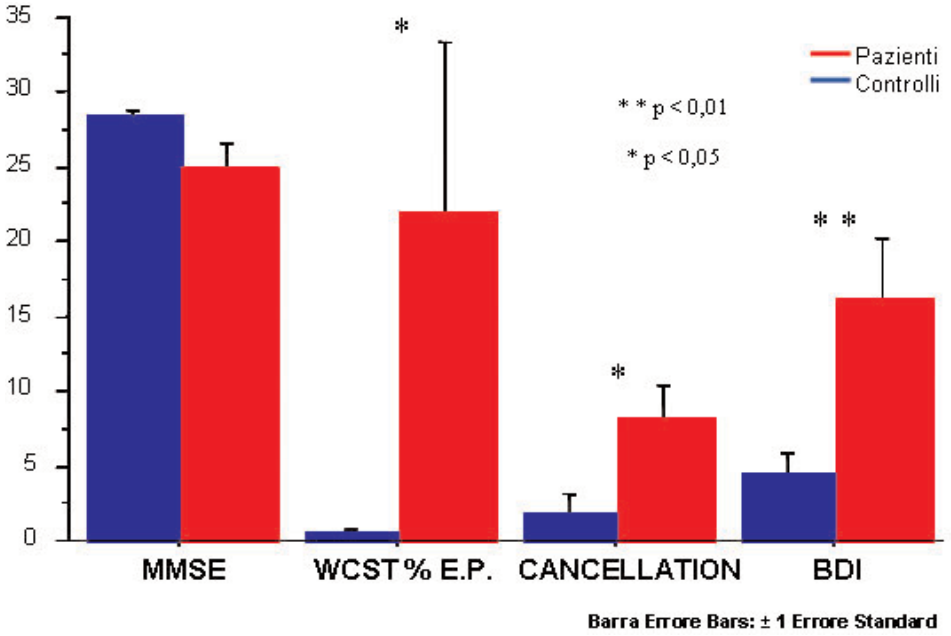

Figura 4

Al **MMSE** i soggetti appartenenti al Gruppo Sperimentale hanno riportato i valori di 25 ± 4,3 (range 17 – 30) rispetto ai soggetti appartenenti al Gruppo di Controllo (28,3 ± 1,4; range 26 – 30). I dati del MMSE al t – test non raggiungono significatività statistica (p = ,05; t = 2,09).

Durante l'esecuzione del test i pazienti hanno mostrato prestazioni deficitarie ai compiti richiesti dalle sezioni riguardanti l'orientamento temporo-spaziale, l'attenzione e il calcolo, il richiamo dei tre oggetti ed il linguaggio. Il deficit cognitivo non raggiunge entità tale da indicare veri e propri quadri di demenza; escludiamo pertanto che i pazienti de-novo esaminati nel nostro studio siano dementi.

Il t - test applicato al **mWCST** raggiunge significatività statistica (p = ,04; t = -2,08) riguardo al numero di Errori Non – Perseverativi (E.N.-P.) commessi dai pazienti (2 ± 2; range 0 – 6) rispetto ai soggetti di controllo (0,2 ± 0,7; range 6 – 8) e riguardo alla percentuale di Errori – Perseverativi (% E.P.) (p = ,05; t = -2,11) ottenuta dai pazienti (22,1 ± 29,8; range 0 – 72) rispetto ai soggetti di controllo, i quali non hanno commesso errori di tipo perseverativo. Tuttavia il deficit attenzionale riportato nel gruppo dei pazienti non si può ritenere globalmente patologico.

Il numero di errori commessi al **Cancellation Test** dai pazienti (8,1 ± 5,8; range 2 – 19) rispetto ai soggetti di controllo (1,8 ± 3,3; range 0 – 10) sono indicativi di un disturbo di attenzione sostenuta nei pazienti affetti da morbo di Parkinson e nel caso singolo di parkinsonismo. Al t-test i dati relativi al numero di errori commessi nell'eseguire la prova di cancellazione di lettere raggiungono significatività statistica (p = ,02; t =-2,58).

Il fatto che nessun paziente abbia eseguito la prova in modo da rientrare nei valori normativi indica una maggior difficoltà, da parte del gruppo Sperimentale, nella capacità di mantenere uno stato di attenzione.

I dati derivanti dalla valutazione della depressione, eseguita mediante il **BDI** ci indicano la presenza di modificazioni del tono dell'umore ed un indice di intensità più alto di depressione, confermando quindi la presenza di sintomi depressivi di lieve o moderata entità nel gruppo dei pazienti (16,2 ± 10,4; range 6 – 37), rispetto

psicoLAB.net © 2005. All rights reserved

al gruppo di controllo (4,5 ± 3,9; range 0 – 10); in accordo con la letteratura riguardante la depressione nelle fasi iniziali del Parkinson. L'insieme di questi dati possono ritenersi statisticamente significativi (p = ,01; t = -2,97). Globalmente il gruppo Sperimentale ha ottenuto un punteggio superiore al cut off di allarme clinico.

DISCUSSIONE

DATI NEUROFISIOLOGICI

I disturbi cognitivi possono essere associati con sindromi rigide-bradicinetiche.

Deficit riguardanti le funzioni esecutive e i disturbi di attenzione sono stati riscontrati in stadi iniziali di Parkinson idiopatico (IPD) [Lees, et al., 1983]. Il coinvolgimento motorio nelle sindromi rigide-bradicinetiche può interferire con l'uso di test di valutazione neuropsicologica. Questo problema può essere in parte superato mediante l'impiego dei Potenziali Evocati Evento-Correlati (ERPs) al fine di un assessment più preciso dei processi cognitivi.

Gli ERPs comportano una registrazione elettroencefalografica (EEG) mentre il soggetto è coinvolto in un particolare compito, quale la percezione e la risposta a stimoli target (rari), ad esempio nel paradigma "oddball" essi vengono impiegati per misurare la P3.

In contrasto con altri Autori [Pirtusek, et al., 2001; Prasher, et al., 1991] abbiamo trovato differenze negli ERP evocati da paradima "oddball" anche in fasi precoci di malattia.

Sono state riscontrate alterazioni anche a carico di componenti precoci, quali la P2 e la N2, in accordo con i correlati elettrofisiologici della "demenza sottocorticale" [Johnson, et al., 1992; Goodin, et al., 1986]. La componente N2 è considerata come espressione del processo decisionale relativo alla discriminazione sensoriale dello stimolo atteso.

L'area della N2 è risultata globalmente maggiore nei pazienti i quali, a differenza dei controlli, generano una N2 ancora più ampia nelle risposte agli stimoli rari verbali rispetto a quelli tonali.

Considerato che il numero degli errori di conteggio commessi durante le registrazioni è stato basso e comunque sovrapponibile a quello dei controlli si può interpretare questa modulazione della N2 come espressione di un "compenso funzionale" nella elaborazione di uno stimolo complesso con conservazione della "prestazione".

I risultati relativi alla P300 nei pazienti con morbo di Parkinson non dementi sono controversi [Green, et al., 1996; Hansch, et al., 1982; Hayashi, et al., 1993; Rumbach, et al., 1993].

In fase avanzata di malattia (durata > di 5 anni) alcuni Autori hanno riportato un aumento di latenza della P300 [Aotsuka, et al.,1996; Hansch, et al., 1982; Hayashi, et al., 1993; Tachibana, et al., 1997].

Nella nostra casistica invece, in accordo con altri studi in pazienti con breve durata di malattia [Green, et al., 1996; Rumbach, et al., 1993], non abbiamo evidenziato alterazioni di latenza della P300.

Abbiamo invece evidenziato una riduzione significativa di ampiezza della P3 nelle risposte agli stimoli rari sia nella modalità tonale che nelle risposte agli stimoli verbali.

Studi con tomografia ad emissione di Positroni hanno evidenziato che l'attività della acetilcolinesterasi è ridotta a livello corticale nella malattia di Parkinson [Shinotoh, et al., 1999] ed a questo deficit è attribuito il deficit cognitivo nel morbo di Parkinson.

DATI NEUROPSICOLOGICI

Ad una valutazione globale del coinvolgimento cognitivo, i nostri pazienti mostrano prestazioni deficitarie soprattutto riguardo alla sfera attenzionale e di memoria e presentano quindi, in presenza di un normale stato mentale e in assenza di una vera demenza, molteplici difficoltà, intellettuali e psicologiche che si evidenziano come perdita di concentrazione e rallentamento generalizzato dei processi di pensiero.

La memoria appare coinvolta soprattutto per quelle operazioni di richiamo; i deficit quindi interesserebbero non tanto la capacità di memorizzare quanto la possibilità di accedere ai dati memorizzati. In letteratura numerosi Autori hanno riscontrato in pazienti de-novo con morbo di Parkinson prestazioni deficitarie della memoria a breve termine e verso compiti messi a punto per l'indagine della memoria di lavoro [Panisset, et al., 1994; Marini, et al., 2003; Kensinger, et al., 2003; Tamura, et al., 2003; Lewis, et al., 2003].

L'attenzione appare compromessa soprattutto in risposta ad un compito di attenzione sostenuta; i dati derivanti dalle misurazioni neuropsicologiche possono essere indicativi di un deficit nei meccanismi frontali di controllo, mantenimento e shifting attenzionale. Ritroviamo in letteratura studi a conferma dei nostri dati [Taylor, et al., 1986; Brown e Mardsen, 1988; Caltagirone, et al., 1989; Spinnler, et al., 1991; Stam, et al., 1993; Alonso e Prieto, et al., 2003].

Il fatto che la depressione possa precedere il quadro neurologico, possa non essere correlata alla gravità della malattia e al quadro di inabilità funzionale, può far supporre una patogenesi endogena del quadro affettivo collegato alla malattia, anche se alcuni Autori ne hanno sostenuto una genesi reattiva, attribuendola alle conseguenze della diminuita capacità di movimento e al generale stato di stress conseguente a tale inabilità.

Nel caso dei pazienti esaminati nel nostro studio, si può supporre una depressione reattiva alla malattia dovuta in parte alla conferma diagnostica di una malattia neurodegenerativa cronica e tendente, col passare degli anni ad un quadro estremamente invalidante; tuttavia non si può altresì escludere un quadro endogeno alla malattia stessa.

Inoltre la presenza di depressione, come sostenuto da alcuni Autori [Santamaria, et al., 1986; Starkstein, et al.,1990; Starkstein, et al.,1992; Uekermann, et al.,2003; Burn, 2002] potrebbe essere indicativa di una associazione ad un più rapido declino cognitivo.

CONCLUSIONI

Le anomalie degli ERPs e le prestazioni deficitarie ai test sembrano confermare la presenza di disturbi cognitivi già in fasi precoci della malattia.

Tuttavia nessun reperto di alterazione degli ERPs è specifico della malattia di Parkinson, essendo possibile ritrovarlo sia nella malattia di Alzheimer che in altre malattie neurologiche degenerative con deficit cognitivi.

In questo studio è stato possibile eseguire un confronto tra un singolo caso di Sindrome Parkinsoniana (Atrofia Multisistemica-MSA) ed un campione più ampio di pazienti affetti da Malattia di Parkinson, entrambi in stadio iniziale della malattia e liberi da terapia farmacologica.

La figura 5 mostra la sovrapposizione del tracciato evocato dal classico paradigma "oddball"in risposta a stimoli rari della paziente affetta da MSA e di una paziente con morbo di Parkinson. Il profilo cognitivo, indagato dai test impiegati in questo studio, è risultato simile nei

psicoLAB.net © 2005. All rights reserved

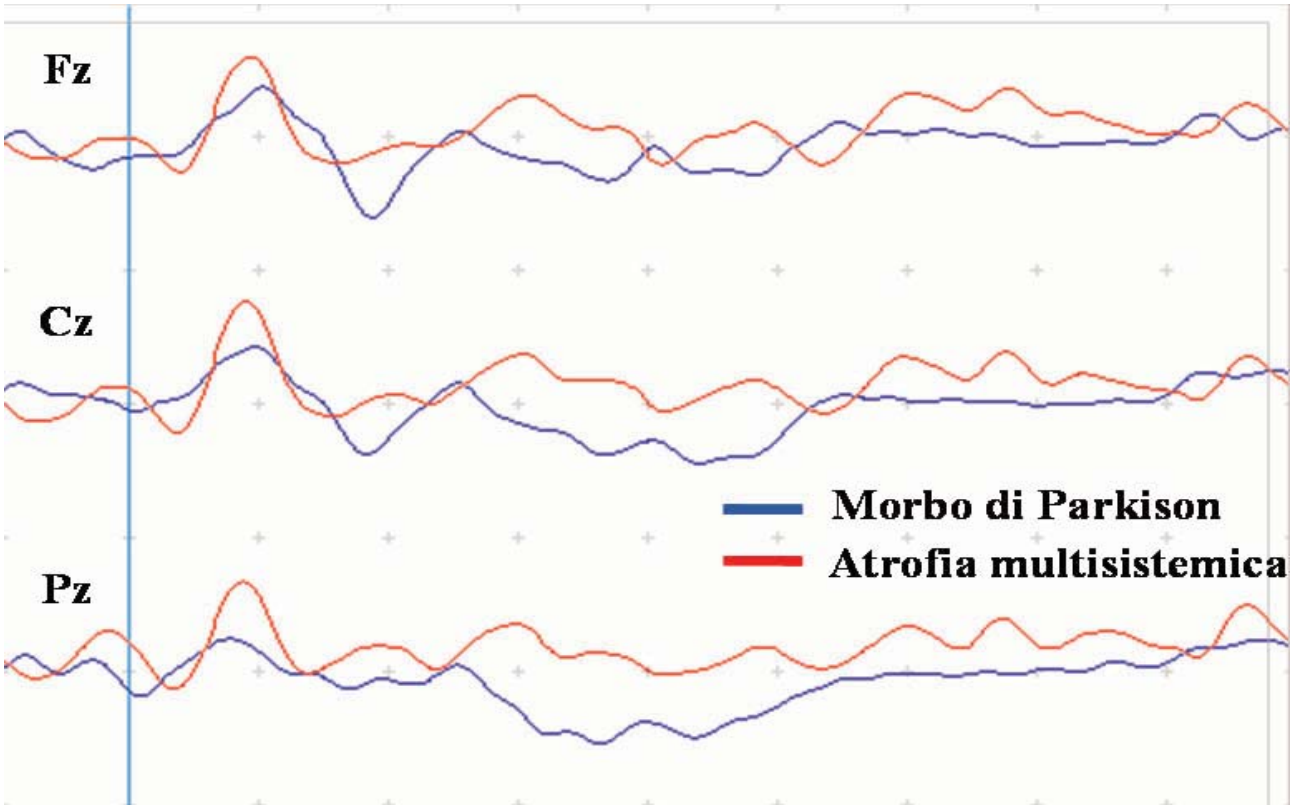

Figura 5

due casi; tuttavia il soggetto con MSA mostra una maggior riduzione di ampiezza della P300 rispetto al soggetto con PD.

Anche se il valore diagnostico degli ERPs nel singolo paziente è limitato, l'impiego dei Potenziali Evocati Evento Correlati può costituire uno strumento supplementare nella diagnosi differenziale delle Sindromi Parkinsoniane (Paralisi Sopranucleari Progressive, Degenerazioni Cortico Basali, Degenerazione Striato-Nigrica) attualmente basata su dati clinici e neurofisiologici.

Per tale motivo questa ricerca verrà continuata nei prossimi mesi cercando soprattutto di ampliare il campione dei soggetti affetti da parkinsonismo, patologie dove i disurbi cognitivi sono più rilevanti e maggiormente associati: se il nuovo disegno di ricerca sperimentale dovesse confermare i dati preliminari di questo studio, potremmo compiere un piccolo passo nella ricerca di queste invalidanti e degenerative malattie neurologiche.

Bibliografia

Alonso-Prieto., E., Esteban, E., Trujillo-Matienzo, C., Lara-Fernandez, Rousso-Viota, T., & Cordero-Eiriz A. (2003). Specific alterations in attention in the early stages of Parkinson's disease. Rev. Neurol., Jun 1-15;36 (11): 1015-8.

Aotsuka, A., Weate, S.J., Drake M.E., Paulson, G.W. (1996). Event-related potentials in Parkinson's disease. Electromyogr. Clin. Neurophysiol., Jun 36 (4): 215-20.

Ball, B. (1882). De l'insanité dans la paralasye agitante. Encéphale, 2: 22-32.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiatry, 4: 561-71.

Brown, R., & Marsden, C. (1988). An investigation of the phenomenon of "set" in Parkinson's disease. Movement Disorders, 3: 152-161.

Burn, D.J. (2002). Depression in Parkinson's disease. Eur. J. Neurol., Nov; 9 Suppl 3: 44-54.
Caltagirone, C., Carlesimo, A., Nocentini, V., & Vicari, S. (1989a). Detective concept formation in Parkinsonians is indipendent from mental deterioration. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 52: 334-337.
Carlsson, A. (1959). The occurrence, distribuition and physiological role of catecholamines in the nervous system. Pharmacol. Rev. 11: 490-493.
Donchin, E. (1981). Surprise !....Surprise ?. Psychophysiology, 18 : 493-513
Faden, R.R., & Beauchamp, T.L. (1986). A history and theory of informed consent. New York and Oxford University Press.
Fahn, S., & Elton L. (1987), for the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In Fahn, S., Marsden, C., Calne, D., et al., (a cura di), Recent developments in Parkinson's disease, Vol..2. Florham Park, NY, USA: Macmillan Healthcare Information, 153-163.
Fattaposta, F., Cordischi, V., D'Alessio, C., Foti, A., & Amabile, G. (1990). Malattia di Parkinson e potenziali evocati cognitivi. Rivista di Neurologia, 60 (6): 240-242.
Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). Mini Mental State, a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res., 12: 189-198.
Gelb, D.J., Olver, E., & Gilman S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch. Neurol., 56: 33-39.
Goodin, D.S., & Aminoff, M.J. (1986). Electrophysiological differences between subtypes of dementia. Brain, 109: 1103-1113.
Green, J., Woodard, J.L., Sirockman B.E., Zakers, G.O., Maier, C.L., Green, R.C., & Watts, R.L.(1996). Event-related potential P3 change in mild Parkinson's disease. Mov. Disord., 11:32-42.
Halgren, E., Marinkovic, K., & Chauvel, P. (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. Electroeceph. Clin. Neurophysiol., 106: 156-164.
Hansch, E.C., Syndulko, K., Cohen, S.N., Goldberg, Z.I., Potvin, A.R., & Tourtelotte, W.W.(1982). Cognition in Parkinson's disease: an event-related potential perspective. Ann. Neurol, 11: 599-607.
Hayashi, R., Hanyu, N., Shindo, M., Tamaru, F., & Yanagisawa, N. (1993). Event-related potentials, reaction time, and cognitive state in patients with Parkinson's disease. Adv. Neurol., 60: 429-433.
Hoehn, M.M., & Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology, 17: 427-442.
Hornykiewicz, O. (1966). Metabolism of brain dopamine in human parkinsonism: Neurochemical and clinical aspects. In Costa, E., Coté, L.J., & Yahr, M.D. (a cura di), Biochemistry and Pharmacology of the Basal Ganglia. New York: Raven Press, pp. 171-185.
Jasper, H. (1958). Progress and problems in brain research. J. Mt. Sinai Hosp. N.Y. 25 (3): 2 Schawb, R.S., & England, A.C. (1969). Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Gillingham, F.J., Donaldson, M.C. (a cura di), Third symposium on Parkinson's disease. Edimburgh: E.S. Livingston.44-253.
Johnson, R. (1992). Event-related potentials. In: Litvan, I., Agid, Y., eds. Progressive supranuclear palsy. Clinical and reserch approaches. New York: Oxford University Press, 122-154.
Kensinger, E.A., Shearer, D.K., Locascio, J.J., Growdon, J.H., & Corkin, S. (2003). Working memory in mild Alzheimer's disease and early Parkinson's disease. Neuropsychology, 17 (2): 230-9.
Lees, A.J., & Smith, E.(1983).Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. Brain, 106: 257-270.
Lewis, S.J., Cools, R., Robbins, T.W., Dove, A., Barker, R.A., & Owen, A.M. (2003). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. Neuropsychologia, 41 (6): 645-54.
Marini, P., Ramat, S., Ginestroni, A., & Paganini, M. (2003). Deficit of short-term memory in newly diagnosed untreated parkinsonian patients: reversal after L-dopa therapy. Neurol. Sci., 24 (3): 184-5.
Mutch, W.J., e coll. (1986). Parkinson's disease in a Scottish city. British Medical Journal, 292: 534-536.
Nelson, H.E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defect. Cortex, 12: 313-324.
Opitz, B., Mecklinger, A., Von Cramon, D.Y., & Kruggel, F. (1999). Combining electrophysiological and hemodynamic measures of the auditory oddball. Psychophysiology, 36: 142-147.
Panisset, M., Simord, M., Papagno, C., Bolder, F., Cesaro, P. & Degas, J. (1994). Central executive system deficits in Parkinson's disease. Behavioural Neurology, 7: 25.
Parkinson, J. (1817). An Essay on the Shaking Palsy. London
Pirtosek, Z., Jahanshahi, M., Barrett, G., Lees, AJ. (2001). Attention and cognition in bradykinetic-rigid syndromes: an event-related potential study. Ann. Neurol. 50 (5): 567-73.
Prasher, D., & Findley, L.(1991). Dopaminergic induced changes in cognitive and motor processing in Parkinson's disease: an electrophysiological investigation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 54:603-609.
Rumbach, L., Tranchant, C., Viel, J.F., & Warter, J.M. (1993). Event-related potentials in Parkinson's disease: a 12 month follow-up study. J. Neurol. Sci., 116: 148-151.
Santamaria, J., Tolosa, E., & Valler, A. (1986). Parkinson's disease with depression:a possibile subgroup of idiopathis parkinsonism. Neurology, 36 :1130-113.
Sartucci, F., Guerrini, V., Tognoni, G., Massetani, R., Murri, L., & Muratorio, A. (1990). P300 e morbo di Parkinson. Ruolo nelle alterazioni cognitive. Rivista di Neurologia, 60 (6): 229-233.
Shinotoh, H, Namba, H., Yamaguchi, M., Fukushi, K., Nagatsuka, S., Iyo, M., Fukushi, K., Nagatsuka, S., Iyo, M., Asahina, M., Hattori, Y., Tanada, S.,& Irie, T. (1999). Positron emission tomographic measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic system in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. Ann. Neur 46: 62-69.

 psicoLAB.net © 2005. All rights reserved

Spinnler, H. (1991). The role of attention disorders in the cognitive deficits of dementia. In Boller, F., Grafman, J. (a cura di), Handbook of Neuropsychologie. Section 8: Aging and Dementia (Corkin S., section ed.) vol.5, cap.6, pp.79-122.

Stam, C.J., Visser, S.L., Op de Coul, A.A.W., e coll. (1993). Disturbed frontal regulation of attention in Parkinson's disease. Brain, 116: 1139-1158.

Starkstein, S.E., Bolduc, P., et al. (1990). Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: A follow up study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 53, 597-602.

Starkstein, S.E., Mayberg, H.S., Leiguarda, R., Preziosi, T.J., & Robinson, R.G. (1992). A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 55: 377-382.

Sutton, S., Barren, M., Zubin, J., & John, E.R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. Science, 150 (700): 1187-1188.

Tachibana, H., Aragane, K., Kawabata, K., & Sugita, M. (1997). P3 latency change in aging and Parkinson's disease. Arch. Neurol. 54: 296-302.

Tamura, I., Kikuchi, S., Kitagawa, M., Otsuki, M., & Tashiro, K. (2003). Age-related working memory decline in patients with Parkinson's disease. No To Shinkey, 55 (4): 335-40.

Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A., & Lang, A.E. (1986). Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal ouflow.

Ueekermann, J., Daum, I., Peters, S., Wiebel, B., Przuntek, H., & Muller, T. (2003). Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease. Acta Neurol. Scand., 107 (5):341-8.