

Analisi dei fattori predittivi di neurodegenerazione in pazienti con disturbo bipolare e parkinsonismo: uno studio caso-controllo annidato.

Introduzione e obiettivi dello studio: Il disturbo bipolare (DB) è stato suggerito come possibile fattore di rischio per lo sviluppo della malattia di Parkinson (MP). Il trattamento standard del DB include farmaci noti per poter indurre parkinsonismo iatrogeno (drug-induced parkinsonism, DIP). La distinzione clinica tra MP e DIP rappresenta una sfida diagnostica rilevante e può essere supportata dall'impiego di tecniche di neuroimaging nucleare volte a valutare l'integrità della via dopaminergica nigrostriatale.

Alla luce di queste considerazioni, l'obiettivo della presente tesi è stato quello di effettuare una caratterizzazione clinica e scintigrafica di una coorte consecutiva di pazienti affetti da DB e parkinsonismo, valutando l'integrità funzionale della via dopaminergica nigrostriatale mediante DaTSCAN. Un ulteriore obiettivo è stato quello di esplorare possibili fattori predittivi di neurodegenerazione nella popolazione con DB.

Metodi: Sono stati arruolati pazienti consecutivi affetti da DB e parkinsonismo. Lo screening per il parkinsonismo è stato effettuato mediante lo strumento ScanMove. La valutazione clinica è stata condotta utilizzando la scala Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale, parte III (MDS-UPDRS III). I pazienti sono stati inoltre sottoposti a screening per il disturbo comportamentale del sonno REM tramite il REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) e per l'iposmia mediante University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). Una valutazione cognitiva di primo livello è stata eseguita mediante il Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT) del trasportatore della dopamina con ¹²³I-ioflupano (DaTSCAN). Un sottogruppo di pazienti con DB è stato inoltre sottoposto ad analisi del cammino (Gait Analysis), e i parametri ottenuti sono stati confrontati con quelli di una popolazione di pazienti con MP appaiati per età.

Sono stati impiegati metodi statistici sia monovariati sia multivariati, basati anche su algoritmi di machine learning, al fine di identificare possibili fattori predittivi di neurodegenerazione.

Risultati: Sono stati arruolati 41 pazienti consecutivi affetti da DB. Otto di essi (19,5%) hanno mostrato un DaTSCAN patologico (DB+). Le due popolazioni differivano significativamente per età al momento della valutazione, risultando il gruppo DB+ significativamente più anziano rispetto al gruppo

Abstract

che non presentava denervazione scintigrafica (DB-). La discriminazione di classe mediante algoritmi di machine learning (PLS-DA, Random Forest e regressione logistica) non ha raggiunto la significatività statistica. Tuttavia, il gruppo DB+ ha mostrato una tendenza a punteggi peggiori all'item relativo al cammino della scala MDS-UPDRS III, a una maggiore frequenza di iposmia riferita ed a punteggi RBD lievemente più elevati, rispetto al gruppo DB-. Il tremore d'azione sinistro tendeva a essere lievemente peggiore nel gruppo DB-. Inoltre, il gruppo DB- tendeva a riportare un numero maggiore di episodi di malattia e dosaggi più elevati di antipsicotici.

I punteggi UPSIT dei pazienti con DB sono stati confrontati con quelli di una popolazione di pazienti con MP e con controlli sani appaiati per età. È emersa una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi, con la popolazione bipolare che presentava punteggi intermedi tra quelli dei pazienti con MP e quelli dei controlli.

L'analisi del cammino ha evidenziato una performance globale peggiore nei pazienti con DB rispetto ai pazienti con MP, associata a maggiore interferenza durante il dual task cognitivo. È stata rilevata inoltre una ulteriore tendenza a parametri spaziotemporali più compromessi nel sottogruppo DB+.

Conclusioni: Circa il 20% dei pazienti con DB e parkinsonismo presenta un deficit dopaminergico sottostante, con una prevalenza superiore a quella attesa nella popolazione generale. Questi risultati supportano l'ipotesi che il DB possa rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo successivo di parkinsonismo neurodegenerativo.

La maggiore frequenza di iposmia riferita, i punteggi più elevati al questionario RBDSQ e le alterazioni del cammino più marcate osservate nel gruppo DB+ potrebbero rappresentare potenziali indicatori clinici predittivi di neurodegenerazione, da confermare su più vasta scala.

Analysis of predictive factors of neurodegeneration in patients with Bipolar Disorder and parkinsonism: a nested case-control study

Introduction and aim of study: Bipolar disorder (BD) has been suggested to be a risk factor for the development of Parkinson's disease (PD). Standard treatment of BD includes drugs that are known to induce drug-induced parkinsonism (DIP). Clinical differentiation between PD and DIP is crucial and might be aided by functional neuroimaging of the dopaminergic nigrostriatal pathway. Thus, the aim of this thesis is to perform a clinical and scintigraphic characterization of consecutive BD patients with parkinsonism, the latter by exploring the functional integrity of the dopaminergic nigrostriatal pathway with the use of DaTSCAN, and to analyze any possible predictive factors of neurodegeneration in the BD population.

Methods: We enrolled consecutive BD patients with parkinsonism. Screening for parkinsonism was performed with the ScanMove Instrument. Clinical evaluation was performed using the MDS-UPDRSIII scale. Patients were also screened for REM sleep behavior disorder, using the RBD screening questionnaire, and hyposmia, using the University of Pennsylvania Smell Identification test (UPSIT). A first level cognitive assessment was obtained with the Montreal Cognitive Assessment. Patients underwent ¹²³I-ioflupane dopamine transporter single-photon emission computer tomography (SPECT). A subset of BD patients performed Gait Analysis, and the obtained parameters were compared to those of a population of age-matched PD patients. We employed monivariate and multivariate (machine-learning-based) statistical methods in order to look for possible predictive factors of neurodegeneration.

Results: Forty-one consecutive BD patients were enrolled. Eight of them (19,5%) had abnormal scans (BD+). The two populations significantly differed in terms of age at evaluation, with BD+ population significantly older than the population with normal scan (BD-).

Machine learning-based class discrimination, performed with the PLS-DA, Random Forest and Logistic Regression algorithms, did not reach statistical significance. However, we discovered trends in worst MDS-UPDRSIII "gait" scores, more frequently referred hyposmia and higher RBD scores in the BD+ class, compared to BD- class. Left action tremor tended to be slightly worse in the BD- class. Moreover, the BD - class tended to report a higher number of episodes and higher doses of

Abstract

antipsychotics.

BD UPSIT scores were compared to those obtained by a population of age-matched PD patients and controls. Difference was statistically significant among the three classes, with the Bipolar population scoring intermediately between PD and controls.

Gait analysis showed an overall worse gait performance in BD patients compared to PD, associated to a higher interference during cognitive dual task. A further trend in worse parameters in the BD+ population, compared to BD-, was also detected.

Conclusions: About 20% of BD patients with parkinsonism might have an underlying dopaminergic deficit, which would not be due to cumulative exposure to offending drugs and is higher than expected in the general population. This supports the evidence that BD may represent a risk factor for subsequent development of neurodegenerative parkinsonism. Trends in more frequent referred hyposmia and higher RBD scores, as well as worse gait features, in the BD+ population, may represent possible predictive factors of neurodegeneration, which must be verified on a larger cohort.