



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PALERMO

In convenzione con l'Università degli Studi di Messina
Dottorato di Ricerca in Medicina clinica e Scienze del comportamento
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica
Med/26

Fisiopatologia dei disturbi comportamentali della Malattia di Parkinson

IL DOTTORE

Dott.ssa Chiara Sorbera

IL COORDINATORE

Chiar.mo Prof. Antonio Pinto

IL TUTOR

Chiar.ma Prof.ssa Francesca Morgante

Indice

PROGETTO DI RICERCA E SCOPO DELLA TESI	3
Razionale	3
Ipotesi ed Obiettivi	4
Metodi	5
I DISTURBI COMPORTAMENTALI DELLA MALATTIA DI PARKINSON	6
Introduzione	6
Nosografia	6
Epidemiologia	9
ICB e terapia dopaminergica	10
Fisiopatologia degli ICB	12
Trattamento	17
STUDIO SPERIMENTALE 1	19
Razionale dello Studio	20
Metodi	21
Risultati	24
Discussione	26
Conclusioni	30
Tabelle e Figure	32
STUDIO SPERIMENTALE 2	37
Introduzione	38
Metodi	41
Analisi statistica	43
Risultati	44
Discussione	47
Tabelle e Figure	54
BIBLIOGRAFIA	62

PROGETTO DI RICERCA E SCOPO DELLA TESI

Questa tesi riporta i risultati degli studi svolti durante il triennio di Dottorato, nell'ambito del Progetto di Ricerca dal titolo

“FISIOPATOLOGIA DEI DISTURBI COMPORTAMENTALI DELLA MALATTIA DI PARKINSON”

Razionale

I disturbi comportamentali e psichiatrici si presentano in circa il 40% dei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP). I disturbi comportamentali di tipo impulsivo-compulsivo (ICB) appartengono a questa categoria di sintomi ed includono il gioco d'azzardo patologico, lo shopping compulsivo, l'ipersessualità, l'alimentazione compulsiva, l'abuso di farmaci ed il “punding”. Fattori di rischio riconosciuti per lo sviluppo di ICB nella Mp sono la giovane età, il sesso maschile, l'esposizione a farmaci dopamino-agonisti (D-ag) ed alla Levodopa, il fumo di sigarette, l'essere sposati ed una storia familiare positiva per la presenza di problemi di gioco d'azzardo (Weintraub, Koester, et al. 2010). In aggiunta, alcuni tratti di personalità caratterizzati da un'aumentata propensione al rischio e da un profilo di tipo “novelty seeking” sono stati associati allo sviluppo di ICB nella MP.

Ad oggi non è noto se le mutazioni in geni associati alla MP possano rappresentare un fattore predisponente allo sviluppo di ICB. L'effetto delle mutazioni genetiche sugli ICB merita di essere esplorato per due fondamentali

ragioni: 1) pazienti con esordio giovanile di malattia sono più spesso portatori di mutazioni in geni per la MP; 2) alcune varianti genetiche influenzano il fenotipo della MP, specie riguardo alla presenza di problematiche psichiatriche e declino cognitivo. Infatti pazienti con mutazioni in eterozigosi del gene della glucocerebrosidasi (GBA), che rappresenta il fattore di rischio genetico per MP con più alta prevalenza, sono più inclini a sviluppare disturbi psichiatrici e deficit cognitivi (Winder-Rhodes et al. 2013).

Dal punto di vista fisiopatologico, gli ICB potrebbero essere considerati come il risultato di un'alterazione nei meccanismi di regolazione delle azioni volontarie (Cilia and van Eimeren 2011). La maggior parte degli studi in proposito ha focalizzato l'attenzione sui sistemi di ricompensa e di capacità di scelta (decision making), suggerendo che nei pazienti con MP ed ICB vi sia una esagerata prevalenza del sistema volitivo volto alla ricompensa, scatenato verosimilmente da una sensibilizzazione del sistema meso- limbico, causata dall'esposizione a farmaci dopaminergici in individui predisposti. Tuttavia, gli studi finora pubblicati nei pazienti con MP e ICB hanno trascurato due fondamentali aspetti della volontà che sono l'inibizione ed il senso di responsabilità.

Ipotesi ed Obiettivi

Con questo progetto di Ricerca ci siamo proposti di esplorare le seguenti ipotesi di studio nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP):

- Mutazioni in specifici geni MP sono associati ad un maggiore rischio di sviluppare comportamenti impulsivo-compulsivi (ICB)?

- Markers di interessamento meso-limbico, come la depressione e l'apatia, sono correlate allo sviluppo di ICB? E se lo sono, sono correlate alla sensibilità verso la ricompensa e la punizione dei pazienti con ICB?
- Le differenti componenti della volontà (senso di responsabilità; inibizione sia esogena che endogena indotta dalla sensibilità alla ricompensa/motivazione) sono differenzialmente coinvolte nello sviluppo di ICB?

Per tale motivo, gli obiettivi principali del progetto di ricerca sono stati:

- 1) Valutare se le mutazioni patogenetiche o le varianti di suscettibilità in specifici geni MP-correlati possano rappresentare un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di ICB.
- 2) Indagare le differenti componenti della volontà ed il suo sistema di regolazione (inibizione esogena ed endogena, senso di responsabilità, inclinazione ai comportamenti a rischio ed alla ricompensa) nei pazienti con ICB rispetto ai pazienti senza ICB.

Metodi

Lo studio è stato articolato in 2 distinte sessioni:

- Uno studio genetico-clinico trasversale.
- Uno studio clinico e psicofisiologico trasversale in pazienti trattati con farmaci dopaminergici.

I DISTURBI COMPORTAMENTALI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Introduzione

I disturbi comportamentali sono tra i più comuni sintomi non motori della Malattia di Parkinson (MP) sia in fase precoce che in fase avanzata (Weintraub 2008; Weintraub et al. 2006; Lim, Evans, and Miyasaki 2008). Insieme a psicosi, disturbi cognitivi, disturbi del tono dell'umore e disturbi del sonno, essi fanno parte dell'ampio spettro dei disordini neuropsichiatrici che caratterizzano tale patologia (Weintraub and Burn 2011). Più del 60% dei pazienti affetti da MP presenta uno o più sintomi psichiatrici, che possono precedere, anche di anni, la comparsa dei sintomi motori. Tra le manifestazioni psichiatriche della MP possiamo distinguere quelle indipendenti dalla terapia, come la depressione e i disturbi d'ansia, e quelle invece provocate dalla terapia dopaminergica, come la psicosi e il disturbo del controllo degli impulsi (ICD). Quest'ultimo termine raccoglie svariate condizioni cliniche che si possono manifestare nel corso della MP come il gambling (gioco d'azzardo) patologico, lo shopping patologico, l'ipersessualità, l'alimentazione compulsiva, il 'punding' e infine la sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS). Tale disturbo in passato è stato anche anche denominato Sindrome da disregolazione edonistica omeostatica (Hedonistic Homeostatic Dysregulation) (Giovannoni et al. 2000). Gli ICD e la DDS sono anche definiti disturbi dello spettro impulsivo-compulsivo (ICB) (Weintraub et al. 2012).

Nosografia

Il DSM-IV-TR definisce i **Disturbi del controllo degli impulsi** come condizioni caratterizzate dall'incapacità del soggetto di resistere all'impulso, alla pulsione o

alla tentazione di compiere una determinata azione, la quale, pur essendo tipicamente piacevole, è allo stesso tempo dannosa o pericolosa per il soggetto stesso o per chi gli sta vicino, in virtù della sua natura eccessiva. Quanto descritto si concretizza nella messa in atto di un comportamento persistente, ripetitivo, maladattativo e tale da determinare un impatto funzionale sulla vita del soggetto. Altre caratteristiche distintive degli ICD includono: la perdita di controllo durante lo svolgimento del comportamento problematico; il senso di eccitazione e di impellenza che precede la messa in atto del comportamento in questione; il grande piacere che si ottiene durante lo stesso cui fa però seguito una sensazione di frustrazione, pentimento e senso di colpa. Spesso in questo contesto morboso coesistono depressione, ansia e sintomi ossessivi (Vriend et al. 2014). Secondo tale definizione degli ICDs fanno parte (Voon et al. 2011): il gioco d'azzardo patologico, l'ipersessualità, lo shopping compulsivo, l'iperfagia compulsiva. Da notare che nel DSMV, il gioco d'azzardo patologico non è più classificato fra gli ID. Inoltre, tale categorizzazione non tiene conto di una pletora di altri disturbi comportamentali dello spettro impulsivo-compulsivo che condividono le caratteristiche cliniche degli ICD. Fra questi, ritroviamo sia condizioni in cui il paziente si dedica compulsivamente ad attività piacevoli e francamente pericolose (ad esempio la guida spericolata), sia condizioni, sempre caratterizzate da comportamenti ripetitivi, stereotipati, ma a basso rischio come la dipendenza da Internet o l'hobbismo patologico (McKeon et al. 2007; Hassan et al. 2011).

L'impulsività è stata valutata prendendo in considerazione tre livelli. A livello descrittivo, è stata definita come “un comportamento che viene eseguito con

poca o inadeguata previdenza” (Evenden 1999), molto spesso caratterizzata dal fallimento a “resistere ad un impulso”. *La compulsività* è caratterizzata dalla presenza di comportamenti stereotipati e non finalizzati, che spesso portano a conseguenze indesiderate. C’è, comunque, una chiara sovrapposizione tra impulsività e compulsività, che rende difficile delimitare il sottile confine tra queste due componenti, definendo un comportamento puramente compulsivo o impulsivo nel contesto della MP. Per esempio pazienti parkinsoniani con dipendenza dal gioco d’azzardo, preferiscono giocare alle slot machines o comprare gratta e vinci (Gallagher et al. 2007). Queste modalità di gioco richiedono da un lato la presenza di movimenti stereotipati, facendo emergere la componente compulsiva, e dall’altro sono giochi ad alto rischio che ci rimandano alla categoria dell’impulsività cognitiva. Esiste un continuum tra disturbi impulsivi e compulsivi. Nel caso della MP, alle due estremità di questa continuità possiamo collocare il punding come disturbo compulsivo e il gioco d’azzardo, lo shopping compulsivo e l’ipersessualità come disturbi dell’impulsività, con la DDS e l’iperfagia compulsiva in una posizione intermedia. Molti aspetti clinici degli ICD sono comuni alle sindromi da dipendenza da sostanze; fra questi aspetti comuni ricordiamo la reiterazione compulsiva del comportamento nonostante le conseguenze gravi cui è connesso, lo sviluppo di tolleranza e di una sindrome d’astinenza, i tentativi molteplici ma vani di smettere ed infine la compromissione funzionale della vita del paziente (Tamminga and Nestler 2006).

Il *Punding* è caratterizzato dalla perseverazione in attività complesse, stereotipate e spesso afinalistiche, come montare e smontare oggetti, costruire,

assemblare, manipolare, riordinare o pulire in maniera ripetitiva (Evans et al. 2004; O'Sullivan, Evans, and Lees 2007; Silveira-Moriyama et al. 2006).

La *Sindrome da Dis-regolazione dopaminergica (DDS)* è caratterizzata da un uso di farmaci dopaminergici in dosi largamente superiori a quanto richiesto per il trattamento dei sintomi motori. Il soggetto tipicamente sente l'impulso irresistibile di assumere i farmaci e si autosomministra dosi aggiuntive a dispetto degli effetti collaterali, motori (gravi discinesie) e psichiatrici (psicosi, ipomania, allucinazioni), che queste determinano. Come nel caso degli ICD, clinicamente questi pazienti soddisfano molti dei criteri diagnostici per la dipendenza da sostanze d'abuso (Lawrence, Evans, and Lees 2003): perseveranza nell'abuso nonostante le conseguenze negative personali e sociali determinate dal tale condotta; sintomi da astinenza come ansia e disforia in conseguenza alla riduzione dell'assunzione (Pondal et al. 2013); tentativi di procurarsi i farmaci attraverso mezzi anche inopportuni, ad esempio ordinandoli su internet o ricorrendo a prescrizioni multiple da parte di differenti medici, simulando sintomi motori (O'Sullivan, Evans, and Lees 2007).

Epidemiologia

La prevalenza globale degli ICD nei pazienti con MP varia dal 3.5% al 13.7% (Lee et al. 2010). Questa variabilità dipende da diversi fattori (studi retrospettivi vs studi prospettici; fonti dell'informazione: pazienti vs pazienti e familiari; severità e tipo dei disordini associati, inclusione o esclusione dei casi sub-sindromici). Un grande studio di prevalenza effettuato tramite intervista telefonica su 3090 pazienti con MP afferenti a 46 differenti centri di Disturbi del Movimento di USA e Canada, in cieco rispetto alla terapia dopaminergica in

corso (Weintraub, Koester, et al. 2010; Weintraub 2009), ha rilevato la presenza di almeno un ICD nel 13.6 % dei pazienti parkinsoniani in trattamento farmacologico, con il 3.9% di questi che presentava l'associazione di 2 o più ICD. Le prevalenze relative a ciascun ICD sono dunque risultate pari a: 5% per il gioco d'azzardo patologico, 5,7% per lo shopping compulsivo, 4.3% per l'iperfagia, 3.5% per l'ipersessualità, con una maggiore percentuale di uomini fra i pazienti con gambling eipersessualità e di donne con shopping compulsivo ed iperfagia. Il numero di giocatori d'azzardo fra i pazienti MP è più basso nei paesi in cui il gioco d'azzardo è illegale (Kenangil et al. 2010). Tutti gli studi di prevalenza degli ICD sono stati basati su questionari. I pazienti spesso nascondono o minimizzano la gravità degli ICDs, poiché tali disordini tendono a verificarsi senza distress soggettivo. Quindi il ricorso al riferito del paziente determina spesso una sottostima del problema. Inoltre, punding, l'hobbismo o il collezionismo possono non essere riconosciuto come comportamenti patologici dai pazienti (Fasano et al. 2010).

ICB e terapia dopaminergica

E' noto che lo sviluppo di ICB nel MP è fortemente associato alla terapia dopaminergica (Potenza, Voon, and Weintraub 2007; Weintraub 2009, 2008; Raja and Bentivoglio 2012).

Dai vari studi condotti sull'argomento, è emerso che gli ICB possono essere associati ad una moltitudine di farmaci dopaminergici, inclusi dopamino-agonisti (D-Ag) di tipo ergot e non-ergot (pramipexolo, ropinorolo, pergolide e rotigotina), levodopa (LD), amantadina, inibitori delle MAO-B. Sia la LD che i D-Ag sono indipendentemente associati allo sviluppo di disturbi comportamentali, anche se

assunti in monoterapia, pur essendo, tuttavia, estremamente superiore il rischio di sviluppare ICD qualora siano compresi i D-Ag, indipendentemente dal tipo di DAA utilizzato. Inoltre, mentre una correlazione con il dosaggio farmacologico, è stata riscontrata nel caso della LD (specie per la DDS), ciò sembra non incidere nel caso dei DAA (Weintraub, Koester, et al. 2010). Le osservazioni relative al differente rischio di indurre lo sviluppo di ICD da parte della LD e dei D-Ag sono in accordo con il diverso profilo di legame ai recettori dopaminergici che caratterizza, rispettivamente, la dopamina da una parte, ed i D-Ag non-ergot dall'altra. La prima mostra maggiore affinità per i recettori D1 e D2, presenti prevalentemente a livello dello striato dorsale, che è parte del circuito cortico-subcorticale implicato nel controllo del movimento. Al contrario i D-Ag non-ergot (pramipexolo, ropinirolo e rodogotina), hanno altresì affinità per i recettori D3 e D4, presenti con massima densità in corrispondenza dello Striato Ventrale. Tale struttura fa parte del circuito limbico dei gangli della base che è implicato nel controllo dei comportamenti orientati alla ricompensa, fra cui il piacere e le dipendenze. Si è ipotizzato che D-Ag potrebbero facilitare l'insorgenza di ICD modificando il fisiologico pattern di attività dopaminergica endogena, che tende a favorire D1 e D2, e stimolando invece in maniera preferenziale i recettori D3, i quali essendo presenti con più alta densità a livello dello striato ventrale, determinano l'incremento dei processi di ricompensa (Voon, Mehta, and Hallett 2011). Questi ultimi sono stati inoltre associati allo sviluppo di ICD anche in soggetti non parkinsoniani che li assumevano in corso di altre patologie, come ad esempio la fibromialgia, il prolattinoma, o la sindrome delle gambe senza riposo (Cornelius et al. 2010), il che dimostra che

lo sviluppo di ICD non è legato ad un'anomalia dei circuiti dopaminergici esclusiva della MP. A conferma che la MP non sia di per sé evenienza sufficiente a determinare l'insorgenza di ICD, ma che sia necessario un trigger farmacologico affinché tali condizioni si realizzino, alcuni studi hanno evidenziato come la prevalenza e l'incidenza di ICD non differisca fra pazienti con MP de novo non trattata e soggetti sani (Antonini et al. 2011; Weintraub, Papay, and Siderowf 2013).

Fisiopatologia degli ICB

I fattori di rischio associati allo sviluppo di ICD in corso di MP sono il sesso maschile, l'esordio giovanile, la presenza di tratti di personalità tipo "*novelty seeking*", il fumo di sigarette, una storia personale o familiare di pregressi disturbi del comportamento (ICD compresi) o di abuso di sostanze (Weintraub, Koester, et al. 2010). Il meccanismo determinante la maggiore predisposizione del sesso maschile nello sviluppo degli ICD è ancora poco chiaro, ma studi di neuroimaging che comparano uomini e donne dopo l'esposizione a stimoli piacevoli hanno dimostrato un più alto rilascio di dopamina nello striato ventrale (Munro et al. 2006) ed una maggiore attivazione dei circuiti meso-corticolimbici nell'uomo (Hoeft et al. 2008)

C'è una forte evidenza che i farmaci dopaminergici aumentino la probabilità di insorgenza o parzialmente causino gli ICD. Di fatto essi: a) sono presenti con una più alta frequenza in una popolazione altrimenti a basso rischio; b) insorgono successivamente all'inizio delle terapia con D-Ag; c) spesso si risolvono con la sospensione dei D-Ag. Gli ICD, d'altra parte, si sviluppano solo in una porzione di pazienti parkinsoniani trattati con D-Ag, il che suggerisce una

eziologia complessa, multifattoriale. Oltre alla già nota associazione fra ICD e terapia dopaminergica, altri fattori di rischio, alcuni legati alla MP ed alla sua terapia, altri indipendenti, sono coinvolti nella fisiopatologia degli ICD nella MP (Leeman and Potenza 2011). La maggior parte di questi fattori gioca un ruolo nel favorire la comparsa di ICD anche nella popolazione generale.

Da studi effettuati su soggetti sani e successivamente le ipotesi proposte nella popolazione con MP è emerso quanto segue.

Negli ultimi anni, gli ICD, come ad esempio il gioco d'azzardo patologico sono stati sempre più considerati come "dipendenze comportamentali" (Goudriaan et al. 2005; Potenza 2008) Come già esposto, infatti, molte delle caratteristiche cliniche degli ICD soddisfano i criteri diagnostici per i disturbi da abuso di sostanze. Dunque è stato supposto che anche i meccanismi fisiopatologici che ne determinano lo sviluppo siano comuni.

L'esposizione ad una ricompensa, incluse le sostanze d'abuso ed i comportamenti finalizzati al piacere (come giocare, fare sesso o mangiare), induce un rilascio fasico di dopamina dall'area tegmentale ventrale al nucleo accumbens, processo questo che è associato agli effetti di rinforzo che stanno alla base dell'apprendimento condizionato stimolo-risposta ed amplificano la salienza attribuita ad una specifica ricompensa (Volkow et al. 2009). Un'esposizione reiterata a ricompense indotte da droghe o comportamenti potrebbe determinare un'iperattivazione dei circuiti motivazionali e di ricompensa, inclusa la corteccia orbitofrontale mediale (OFC), riducendo contemporaneamente il controllo top-down delle aree corticali inibitorie (inclusa la corteccia cingolata) (Potenza 2008). L'aumento patologico della salienza

attribuita ad una particolare ricompensa produce una pulsione irresistibile e progressivamente sempre più compulsiva verso quella determinata ricompensa ed infine conduce ad una vera e propria sindrome da astinenza con “*craving*”.

Studi di neuroimaging funzionale hanno dimostrato che gli eventi ricompensa-correlati si associano ad un incremento dell'attività all'interno della OFC mediale, dell'amigdala e dello striato ventrale (Yacubian et al. 2006), mentre un'aumentata attività cerebrale a carico della corteccia prefrontale ventrolaterale (vlPFC), della corteccia cingolata anteriore (ACC) e dello striato ventrale è generalmente correlata a processi di “*decision making*” durante situazioni di rischio (Rao et al. 2008). Il metabolismo cerebrale in condizioni di riposo sembra essere più elevato nei giocatori d'azzardo patologici rispetto ai controlli all'interno dell'OFC mediale e delle altre aree della corteccia prefrontale mediale (Hollander et al. 2008). Allo stesso modo nei soggetti con dipendenza ed abuso di Internet, l'incrementato metabolismo del glucosio nella OFC mediale, nel caudato e nell'Insula è stato associato con una maggiore impulsività rispetto ai controlli (Park et al. 2010). Una ridotta attivazione dello striato ventrale e della corteccia prefrontale ventrale durante eventi di ricompensa o di punizione non specifici è stata dimostrata in soggetti non parkinsoniani ma con disturbi comportamentali tipo gioco d'azzardo patologico, disturbi alimentari o abuso di sostanze, rispetto ai controlli sani (Potenza 2008), suggerendo una risposta più blanda verso la ricompensa così come verso la perdita. D'altro canto, anche nei giocatori d'azzardo patologici, una minore attivazione della vlPFC è stata riscontrata durante le perdite economiche (de

Ruiter et al. 2009), il che è in accordo con una ridotta sensibilità nei confronti dei rinforzi negativi (Goudriaan et al. 2005).

La deplezione dopaminergica nella MP coinvolge non solo i circuiti motori nigrostriatali ma anche in minore misura, il circuito mesocorticolimbico, di cui fanno parte il nucleo accumbens, l'ippocampo, l'amigdala, l'OFC e l'ACC (Harding et al. 2002). Tutte queste regioni sono coinvolte in maniera cruciale nella modulazione del comportamento durante i processi di rinforzo positivo/negativo di apprendimento, di motivazione, di controllo inibitorio e di *decision making* (Frank, Seeberger, and O'reilly 2004). Per questo, si pensa che queste regioni dell'encefalo possano essere implicate nello sviluppo degli ICD. Inoltre, il fatto che nella MP, i circuiti mesocorticali e mesolimbici siano relativamente risparmiati dal processo degenerativo, ma vengano sottoposti in pratica allo stessa stimolazione dopaminergica farmacologica dei circuiti motori ha fatto emergere l'ipotesi di una "overdose" di dopamina a carico dei circuiti dopaminergici mesolimbici (Cools et al. 2004). C'è da notare comunque come solo una minoranza dei pazienti parkinsoniani in corso di terapia dopaminergica sviluppi effettivamente ICD. Dunque, questa teoria, seppure intuitivamente valida non risponde in maniera sufficientemente esaustiva ad alcune domande cruciali circa l'associazione fra ICD, D-Ag e MP.

Abbiamo già esposto come evidenze a vario livello identifichino nella ridotta sensibilità del sistema di ricompensa la caratteristica chiave che accomuna le dipendenze da sostanze ed il gioco d'azzardo patologico nella popolazione non parkinsoniana. In linea con questo concetto, Riba et al. ha riscontrato come, in soggetti sani, i D-Ag inducano una più blanda risposta neuronale all'interno

dello striato ventrale nei riguardi improvvise vincite economiche (Riba et al. 2008). Inoltre vi è ampia evidenza che i D-Ag interrompano il fisiologico feedback proveniente da outcomes negativi durante i processi di rinforzo dell'apprendimento. Dal punto di vista del comportamento, tra l'altro, i pazienti con MP sono meno capaci di trarre insegnamenti dalle esperienze negative quando sottoposti a terapia con D-Ag (Frank, Seeberger, and O'reilly 2004). Ovvero, neurofisiologicamente sembra che i D-Ag ostacolino l'adeguata riduzione della trasmissione dopaminergica che fisiologicamente consegue i feedback esperienziali negativi (van Eimeren et al. 2009). Dunque, l'alterata sensibilità nelle risposte alle ricompense e alle punizioni potrebbe infine risultare in un patologico "eccesso d'ottimismo" che caratterizza ad esempio i pazienti con gioco d'azzardo patologico.

L'apprendimento in dipendenza ai risultati attesi è modulato dall'eccitazione o inibizione fasica dei neuroni dopaminergici mesencefalici (Frank, Seeberger, and O'reilly 2004; Pizzagalli, Jahn, and O'Shea 2005). Ovvero, quando otteniamo una ricompensa inaspettata (errore di predizione positivo), si crea un incremento fasico di dopamina, che conduce al consolidamento (l'apprendimento) dello specifico comportamento che ha portato alla ricompensa (Frank 2006; Bayer and Glimcher 2005). D'altro canto, il mancato ricevimento di una ricompensa attesa (errore di predizione negativo), induce un decremento fasico di dopamina, che comporta l'estinzione del comportamento connesso alla mancata ricompensa. Dunque, i bursts fasici di dopamina durante un feedback positivo portano ad un rinforzo della risposta selezionata (segnale di GO), e promuovono la memorizzazione del comportamento legato

alla ricompensa. I feedback negativi, al contrario, inducono una caduta del tono dopaminergico, che scoraggia in futuro il comportamento sconveniente (segnale NO-GO). Le alterazioni della trasmissione dopaminergica, presenti già nei pazienti con MP ed accentuati dalla terapia dopaminergica, determinerebbero quindi un deficit nei meccanismi di predizione degli errori ed una riduzione dell'efficienza dei processi d'apprendimento (Montague, Hyman, and Cohen 2004) generalmente aumentando la sensibilità verso la ricompensa e mascherando il feedback appropriato dagli outcomes negativi. Ciò è in accordo con il modello proposto da Franck e colleghi, secondo cui bursts fasici di dopamina che fanno seguito a gratificazioni inaspettate esercitano un rinforzo positivo mediante la stimolazione i D1 recettori, mentre punizioni inaspettate o mancate ricompense esercitano un rinforzo negativo attraverso la transitoria riduzione del segnale D2 mediato (Frank, Seeberger, and O'reilly 2004).

Trattamento

Ad oggi non sono disponibili strategie terapeutiche basate sulle evidenze, la più comune forma di intervento terapeutico per gli ICB indotti dalla terapia dopaminergica nei pazienti con MP è rappresentata dalla riduzione o sospensione dei D-Ag (Galpern and Stacy 2007). Inoltre, uno degli effetti della sospensione, specie quando è rapida, può essere la sindrome da sospensione dei D-Ag (DAWS), caratterizzata da un insieme di sintomi fisici (diaforesi, ipotensione ortostatica) e psicologici (ansia, depressione, attacchi di panico) associata alla riduzione del dosaggio dei D-Ag (Pondal et al. 2013). Controverso è l'uso dell'amantadina per il trattamento dell'ICD; sebbene uno studio controllato verso placebo abbia dimostrato un beneficio dell'amantadina

(Thomas et al. 2010), una successiva analisi su migliaia di pazienti non ha confermato tale risultato (Weintraub, Sohr, et al. 2010). Controverso è l'uso degli SSRI e degli antipsicotici. L'informazione e la diagnosi precoce rappresentano la migliore via per prevenire gravi conseguenze sulle relazioni familiari e sociali. Spesso i pazienti tendono a minimizzare, nascondere o negare la presenza di ICD e possono andare incontro a drammatiche conseguenze economiche e/ socio-familiari prima che venga riconosciuto il problema. Pazienti e familiari spesso non sospettano che sia il trattamento farmacologico la causa degli ICD, ed interpretano tali comportamenti patologici come il frutto di cattive abitudini, vizi o decadimento morale, e per tale motivo non lo riferiscono al curante. Il medico dovrebbe informare adeguatamente i pazienti ed i familiari sul rischio di sviluppare un ICD durante il trattamento dopaminergico, ed in ogni caso sincerarsi ad ogni visita di controllo di eventuali cambi nel comportamento o della comparsa di specifiche pulsioni, in modo da diagnosticare prima possibile gli ICD. Recentemente, la terapia cognitivo comportamentale si è dimostrata efficace per il trattamento degli ICD (Okai et al. 2013).

STUDIO SPERIMENTALE 1

DISTURBI IMPULSIVO-COMPULSIVI IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON ASSOCIATA A MUTAZIONE DEL GENE PARKINA

Razionale dello Studio

Il termine “Malattia di Parkinson a esordio precoce” (EOPD) si riferisce alla Malattia di Parkinson (MP) che insorge tra la terza e la quarta decade di vita, a lenta evoluzione, che risponde bene alla terapia con Levodopa ed è associata ad una bassa prevalenza di deficit cognitivi (Alcalay et al. 2014; Ricciardi et al. 2014). Tuttavia, i pazienti con EOPD sono più predisposti a sviluppare disturbi psichiatrici e comportamentali, specificatamente : depressione, disturbo d'ansia e disturbi impulsivo-compulsivi (ICB) (Weintraub and Burn 2011). Questi comprendono il disturbo del controllo degli impulsi (ICD) (gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, shopping compulsivo, iperfagia compulsiva) e disturbi compulsivi come il “punding” e l'assunzione compulsiva di terapia dopaminergica (anche conosciuta come “Sindrome da disregolazione dopaminergica”) (Weintraub, Koester, et al. 2010).

L'EOPD è spesso una patologia ereditaria, autosomica recessiva, e nella maggior parte dei casi è causata da mutazioni bialleliche del gene Parkina (Kitada et al. 1998). Precedenti studi mirati a definire profilo neuropsichiatrico della MP associata al gene Parkina (Parkin-PD), non sono riusciti a dimostrare un'elevata frequenza di depressione (Srivastava et al. 2011) o di disturbi ossessivo-compulsivi (Sharp et al. 2015) nei portatori sintomatici della mutazione del gene Parkina confrontandoli con i non portatori. Tuttavia, nessuno studio ha sistematicamente ricercato la frequenza e le caratteristiche degli ICB nei pazienti parkinsoniani con mutazione della Parkina. Di conseguenza rimane poco chiaro se gli ICB siano correlati ad una specifica

mutazione genetica o siano semplicemente correlati alla MP ad insorgenza precoce, come riportato precedentemente (Weintraub, Koester, et al. 2010).

Lo scopo di questo studio multicentrico caso-controllo è stato quello di valutare la prevalenza e la gravità degli ICB in una coorte di pazienti parkinsoniani con mutazione del gene Parkina, messi a confronto con un gruppo di pazienti senza mutazione (PD-NM) con simili caratteristiche cliniche e demografiche.

Metodi

Selezione dei pazienti

Dal database genetico dell'istituto CSS-Mendel di Roma, da un campione totale di 2124 pazienti parkinsoniani, di cui 791 con EOPD (età di insorgenza < 50 anni), abbiamo identificato 36 pazienti portatori della mutazione biallelica del gene Parkina (Parkin-PD). Ventidue parkinsoniani con mutazione del gene Parkina hanno accettato di partecipare allo studio. I pazienti sono stati arruolati in 4 centri di riferimento per i disturbi del movimento (Roma, Napoli, Salerno e Messina). Lo studio è stato approvato dal comitato etico dei centri di reclutamento e conformato alla Dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti hanno scritto e consegnato il loro consenso informato prima della partecipazione.

Dallo stesso database abbiamo selezionato una coorte di 26 pazienti con EOPD in cui abbiamo escluso mutazioni puntiformi e riarrangiamenti di esoni del gene Parkina. Inoltre, in tutti i casi ed i controlli sono state escluse mutazioni puntiformi, piccole inserzioni/delezioni e mutazioni di splicing nei geni PINK1, DJ-1 e GBA attraverso il sequenziamento Sanger; attraverso la tecnica MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) sono state

anche escluse delezioni singole o multiple, moltiplicazioni dei geni PINK1, DJ-1 ed SNCA. È stata inoltre utilizzata la genotipizzazione TaqMan per escludere la mutazione Contursi p.A53T per il gene SNCA, e le frequenti mutazioni p.G2019S and p.R1441C per il gene LRRK2.

I pazienti parkinsoniani con mutazione della Parkina e quelli che non presentano la mutazione sono stati appaiati in base alle seguenti caratteristiche demografiche e cliniche: sesso, età, età di esordio di malattia, durata di malattia, fenotipo di malattia, lato maggiormente affetto, e dose giornaliera equivalente di levodopa (LEDD) e di Dopamino-agonisti (D-Ag) LEDD (Tomlinson et al. 2010). Le abitudini al fumo sono state inoltre riportate in tutti i pazienti definendo i fumatori dai non fumatori. In tutti i pazienti la gravità di malattia è stata valutata, in fase ON, con la scala di valutazione UPDRS-III (Unified Parkinson's disease rating scale). È stata registrata la presenza/assenza delle seguenti caratteristiche cognitive e psichiatriche: psicosi (illusioni, allucinazioni, deliri) in conformità con i criteri NINDS/NIMH (National Institute of Neurological Disorders and Stroke / National Institute of Mental Health) (Ravina et al. 2007), depressione e demenza secondo il DSM-IV. La presenza del disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) è stato diagnosticato con una singola domanda: "Le hanno mai detto, o ha mai sospettato, che durante il sonno ha la sensazione di muoversi realmente (per esempio, dare pugni, alzare le braccia in alto, muovere le gambe come se stesse correndo)?" (Postuma et al. 2012).

Valutazione degli ICB

Per giungere alla diagnosi di ICB è stato impiegato un questionario semi-strutturato utilizzando criteri diagnostici accettati (Weintraub et al. 2009) per gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, ipersessualità, iperfagia, punding ed assunzione compulsiva di terapia dopaminergica. Il questionario indagava la presenza di tali comportamenti nei 6 mesi precedenti la valutazione. Inoltre a tutti i pazienti è stata somministrata la Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS), una scala di valutazione redatta per misurare la gravità del ICB nella Malattia di Parkinson (Weintraub et al. 2009; Biundo et al. 2015). La QUIP-RS è un questionario compilato dal paziente, costituito da quattro domande, una per ogni disturbo (gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, ipersessualità, iperfagia, punding/hobbismo ed assunzione compulsiva di terapia dopaminergica) che devono essere compilate su una scala Likert a 5 punti. Lo score ICD comprende un intervallo di valori tra 0-64, il punteggio della QUIP-RS va da 0 a 112. In tutti i pazienti in cui è stato diagnosticato l'ICB è stata valutata anche la durata del disturbo, se l'ICB fosse insorto prima dell'esordio motorio della MP e la presenza di storia familiare per ICB, abuso di alcol o droga.

Analisi statistica

I confronti tra i gruppi sono stati fatti utilizzando il Test di Fisher o il test del chi-quadro per le variabili categoriali. Per comparare le variabili continue è stato utilizzato il test non-parametrico U di Mann-Whitney. La correlazione tra il punteggio QUIP-RS e l'età di esordio, la durata di malattia, il LEDD, il D-Ag

LEDD e la durata del ICB sono stati analizzati attraverso il coefficiente di correlazione di Spearman. La regressione logistica è stata impiegata per verificare l'associazione tra la presenza/assenza di ICB e le seguenti variabili: età di esordio, LEDD, D-Ag LEDD e abitudine al fumo. La regressione logistica è stata inoltre utilizzata per analizzare la possibile associazione tra lo status di portatore della mutazione (presenza/assenza della mutazione biallelica del gene Parkina) e le seguenti variabili: QUIP-RS, durata dell'ICB, status di fumatore, ICB presente prima dell'esordio della Malattia di Parkinson. Il livello di significatività è stato fissato a $P < 0.05$. Salvo diversa indicazione, i dati sono stati riportati come media \pm deviazione standard.

Risultati

I 22 pazienti parkinsoniani con mutazione del gene Parkina (Parkin-PD) ed o 26 pazienti parkinsoniani senza mutazione (PD-NM) erano comparabili per tutte le variabili demografiche e cliniche prese in considerazione, ad eccezione dell'abitudine al fumo che era più frequente nel gruppo di pazienti Parkin-PD ($p = 0.003$; Tabella 1).

La frequenza degli ICB (intesa come presenza di almeno un ICB) era paragonabile tra i pazienti con PD-Parkin e MP-NM (Tabella 1). Tuttavia, analizzando la distribuzione di specifici ICB in ogni gruppo, il test di Fisher ha evidenziato delle differenze tra i due gruppi, con una maggiore frequenza di shopping compulsivo, iperfagia, punding/hobbismo nel gruppo di pazienti PD-Parkin (Figura 1). Inoltre, lo score QUIP-RS era maggiore nei pazienti PD-Parkin rispetto al gruppo di pazienti MP-NM (Tabella 1).

Quando abbiamo confrontato solo i pazienti con ICB, i due gruppi di pazienti sono rimasti simili per la maggior parte delle caratteristiche cliniche e demografiche, tranne che per una più giovane età di esordio della MP, un LEDD minore ed una maggiore frequenza di fumatori nei pazienti PD-Parkin rispetto ai pazienti MP-NM (Tabella 2). La QUIP-RS mostrava valori più alti nei punteggi relativi allo shopping compulsivo, all'ipersessualità, all'iperfagia e all'hobbismo/punding (Figura 2). Abbiamo pertanto condotto un'ANOVA a due vie, aggiustando per età d'esordio, che ha confermato che MP-Parkin presenta punteggi maggiori al QUIP-RS ($F = 9.5$, $p = 0.005$) rispetto a PD-NM. Inoltre, sono stati messi a confronto, all'interno del gruppo di pazienti parkinsoniani con mutazione del gene della Parkina, i pazienti con ($N = 15$) e senza ($N = 7$) ICB; non è stato possibile rilevare nessuna differenza per età ($p = 0.1$), età all'esordio ($p = 0.07$), durata di malattia ($p = 0.7$), LEDD totale ($p=0.2$), o LEDD Dopamino-Agonisti ($p = 0.1$) fra questi due gruppi di pazienti. Risultati simili sono stati riscontrati all'interno del gruppo di pazienti che non presentavano mutazione del gene per la Parkina, categorizzando i pazienti attraverso la presenza ($N= 13$) o l'assenza ($N=13$) di ICB (età: $p = 0.6$, età di esordio: $p = 0.6$, durata di malattia: $p = 0.2$, LEDD totali: $p=0.6$, LEDD Dopamino-Agonisti: $p = 0.9$).

L'analisi di correlazione nei pazienti con ICB ha rilevato una correlazione positiva tra il punteggio QUIP-RS e la durata del Comportamento Impulsivo Compulsivo ($p=0.03$, $r=0.4$), ma non con l'età di esordio di malattia ($p=0.09$, $r=-0.3$). Non sono state rilevate correlazioni tra la QUIP-RS e la durata della malattia, il LEDD totale o il D-Ag LEDD.

L'analisi di regressione logistica (Tabella 3) non ha dimostrato nessuna associazione tra l'ICB e la presenza della mutazione del gene Parkina, l'età di esordio, il D-Ag LEDD, mentre l'associazione con l'età di esordio e la durata di malattia hanno mostrato un *trend* di significatività. La presenza di mutazione del gene Parkina era associata con l'abitudine al fumo ed un punteggio maggiore alla QUIP-RS (Tabella 3). Infine, l'analisi di regressione lineare multipla non ha mostrato un'associazione tra QUIP-RS e LEDD totale ($p = 0.27$), D-Ag LEDD ($p = 0.50$), età d'esordio ($p = 0.15$), durata di malattia ($p = 0.48$).

Discussione

Numerose variabili sono state definite come fattori di rischio per gli ICB nella Malattia di Parkinson: la giovane età, il sesso maschile, la terapia con dopamino-agonisti e con levodopa, l'abitudine al fumo, lo stato civile (maggiore frequenza dei pazienti senza partner) ed una storia familiare positiva per gioco d'azzardo patologico (Weintraub 2009; Weintraub et al. 2010). Tuttavia il ruolo delle mutazioni genetiche come fattore di rischio per ICB non era stato ancora esplorato.

Recentemente, sono stati riportati tre pazienti con ICB portatori della mutazione del gene PINK-1, un altro gene responsabile del Parkinson ad esordio precoce (EOPD) che si trasmette con ereditarietà autosomica recessiva. Tutti e tre i casi presentavano ipersessualità, shopping compulsivo ed iperfagia; uno dei tre pazienti presentava inoltre punding (Ricciardi et al. 2014). Un profilo comportamentale simile è stato riscontrato in due fratelli con mutazione del gene PINK-1, che presentavano rispettivamente gioco

d'azzardo patologico patologico prima dell'esordio della MP, ipersessualità, punding, ipomania (Ephraty et al. 2007) (Ephraty et al. 2007) ed in un altro paziente con mutazione PINK-1 che presentava uso compulsivo di farmaci dopaminergici (Criscuolo et al. 2006). Oltre questi casi clinici, nessuno studio ha mai valutato sistematicamente la frequenza e la gravità di questi disturbi comportamentali nella EOPD con trasmissione autosomico-recessiva.

Nel nostro studio caso-controllo si è cercato di valutare se la MP ad esordio precoce correlata alla mutazione del gene Parkina fosse associata ad un'elevata frequenza di ICB, valutando due coorti di pazienti con la mutazione della Parkina e senza mutazione della Parkina, paragonabili per diverse variabili coinvolte nello sviluppo stesso di ICB (età, età di esordio di malattia, durata della malattia, LEDD, D-Ag LEDD). Sebbene la presenza di ICB non sia correlata al genotipo Parkina, la mutazione del gene per la Parkina influenza sia l'esordio che la gravità di specifici disturbi comportamentali dello spettro impulsivo-compulsivo. In particolare, l'ICB era più grave nei pazienti portatori della mutazione della Parkina nei quali si è evidenziata altresì una più alta incidenza di shopping compulsivo, iperfagia e punding. Per quanto concerne l'ipersessualità nei pazienti parkinsoniani con mutazione della Parkina è stata riportata una frequenza simile al gruppo di non portatori della mutazione, ma una più grave espressione clinica. Inoltre l'ICB tende ad insorgere più precocemente nei pazienti con mutazione della Parkina, a volte anticipando l'esordio della Malattia di Parkinson.

L'analisi di correlazione univariata ha mostrato un'associazione tra QUIP-RS e durata dell'ICB. Pertanto, è possibile ipotizzare che la maggiore gravità dei

pazienti con mutazione della Parkina possa essere in parte influenzata dall'età di esordio della MP, che tende ad essere più precoce rispetto al gruppo di pazienti parkinsoniani privi della mutazione. Tuttavia, l'effetto del genotipo su QUIP-RS rimane significativo, a prescindere dall'età di esordio della malattia; inoltre, l'età di esordio non era correlata alla QUIP-RS, né nell'analisi univariata né all'analisi di regressione lineare. È inoltre improbabile che queste differenze dipendano dal dosaggio della terapia dopaminergica, dal momento che il gruppo di pazienti con mutazione della Parkina e quello privo di mutazione sono stati appaiati per il LEDD totale e per il D-Ag LEDD. Ciononostante i pazienti parkinsoniani con mutazione del gene Parkina che presentano ICB avevano un LEDD totale più basso, supportando l'ipotesi per la quale questi pazienti potrebbero essere più predisposti a sviluppare ICB con un dosaggio inferiore di terapia dopaminergica.

Un nuovo dato da questo studio è l'associazione tra il genotipo Parkina e lo stato di fumatore. Questo potrebbe essere anche considerato nell'associazione tra il fumo e l'ICB, essendo anche più frequente l'abitudine al fumo nei pazienti che presentano mutazione della Parkina con ICB rispetto ai pazienti PD-NM con ICB. Soltanto uno studio ha riportato un'associazione inversa tra la mutazione della Parkina ed il fumo, dimostrando una più alta frequenza di mutazioni della Parkina tra pazienti Indiani Sikh non fumatori, per i quali però è proibito fumare dai loro testi religiosi (Prabhakar et al. 2010). Numerosi studi condotti su pazienti con MP sporadica hanno analizzato la correlazione tra il fumo e la MP, ed è stata dimostrata un'associazione inversa tra il fumo e la Malattia (Nicoletti et al. 2010), probabilmente causata da

carezza di “ricerca di sensazioni” (*seeking behaviour*) causata dalla denervazione dopaminergica (Evans et al. 2006). D'altra parte, il fumo è stato associato positivamente allo sviluppo di ICB (Weintraub 2009; Bastiaens et al. 2013) in modo dose-dipendente ed indipendentemente dall'uso di dopamino-agonisti (Valenca et al. 2013). Studi recenti hanno mostrato che l'abitudine al fumo può risultare correlata ai sintomi motori e non motori della Malattia di Parkinson, e, pertanto, è stato suggerito che la nicotina e le altre sostanze presenti nelle sigarette abbiano un'ampia azione sulla eterogeneità del fenotipo clinico (Moccia et al. 2015). Pertanto, questo porta ad ipotizzare che l'abitudine al fumo possa in qualche modo influenzare la gravità degli ICB nei pazienti parkinsoniani con mutazione della Parkina. A supporto di questa ipotesi, la somministrazione endovena di nicotina nei topi è associata ad un aumento dell'utilizzazione del glucosio e ad un aumento della trasmissione dopaminergica nello *shell* nucleo accumbens (Pontieri et al. 1996), un'area del sistema limbico coinvolta nei circuiti della ricompensa e della dipendenza. Alternativamente, i pazienti parkinsoniani con mutazione della Parkina potrebbero essere maggiormente inclini a fumare come manifestazione del loro ICB, poiché il fumo e il gioco d'azzardo patologico spesso coesistono in pazienti non parkinsoniani.

Resta ancora da chiarire il meccanismo neuronale che determina la maggiore gravità degli ICB nei pazienti con Malattia di Parkinson associata a mutazione della Parkina. Si potrebbe ipotizzare nei pazienti con mutazione del gene Parkina una degenerazione neuronale selettiva di strutture fronto-striato- limbiche, come recentemente dimostrato in pazienti con MP sporadica ed ICB

che presentavano un ridotto spessore corticale a livello del circuito fronto-striato- limbico (Biundo et al. 2015). Studi di neuroimaging che hanno impiegato il metodo di segmentazione automatica, hanno dimostrato la diminuzione del volume della sostanza grigia a livello del nucleo caudato in pazienti con mutazione della Parkina rispetto ai parkinsoniani senza mutazione (Bilgic et al. 2012); un risultato simile è stato ottenuto attraverso studi di imaging funzionale con PET e SPECT che hanno dimostrato una grave denervazione dopaminergica a livello del nucleo caudato e del putamen in pazienti con mutazione della Parkina (Pavese et al. 2009; Varrone et al. 2004). Il nucleo caudato fa parte del nucleo striato ventrale ed è connesso con la corteccia orbitofrontale, un'area coinvolta nella ricompensa e associazione stimolo-rinforzo dell'apprendimento (Rolls 2000); in particolar modo, il nucleo caudato riceve le proiezioni provenienti dalla corteccia orbitofrontale, dalla corteccia prefrontale dorsolaterale, e dalla regione parietale, supportando il ruolo di questa struttura nell'integrazione della ricompensa, dell'attenzione e dei processi esecutivi che si presentano durante il rinforzo dell'apprendimento (Jarbo and Verstynen 2015).

Fra le limitazioni del nostro studio è necessario sottolineare che il numero dei partecipanti è esiguo, a causa della rarità di tale patologia genetica. Infatti il nostro campione di studio è paragonabile a precedenti coorti di studi che hanno analizzato le funzioni cognitive ed i sintomi depressivi in pazienti parkinsoniani con mutazione del gene della Parkina (Srivastava et al. 2011; Alcalay et al. 2014; Sharp et al. 2015).

Conclusioni

I nostri dati ampliano lo spettro del fenotipo dei pazienti con Malattia di Parkinson associata a mutazione del gene della Parkina dimostrando una elevata frequenza e gravità di specifici disturbi impulsivo-compulsivi; inoltre, i nostri dati suggeriscono un'associazione tra il genotipo Parkina e lo status di fumatore. Studi futuri dovranno valutare come il fumo sia implicato nello sviluppo di ICB e le basi neuroanatomiche dell'ICB nei pazienti con mutazione della Parkina.

Tabelle e Figure

Tabella 1 – Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con mutazione della Parkina (Parkin-PD) e dei pazienti non mutati (PD-NM)

	Parkin-PD (N=22)	PD-NM (N=26)	P-value
Sesso (F/M)	9/13	9/17	0.7
Età (anni)	52.6±10.9	55.1±8.5	0.2
Età d'esordio (anni)	31.2±10.6	36.9±8.1	0.06
Durata di malattia, anni (range)	21.9±10.9 (3-43)	18.2±9.8 (5-46)	0.2
UPDRS-III	18.9±9.6	21.0±8.5	0.5
LEDD	707.9±523.3	868.3±505.0	0.1
D-Ag LEDD	159.7±131.4	231.4±210.3	0.6
Fenotipo di MP (T/AR)	13/9	13/13	0.5
RBD (si/no)	6/15	3/23	0.2
Depressione (si/no)	8/14	15/11	0.1
Psicosi (si/no)	1/21	5/21	0.2
Demenza (si/no)	3/19	1/25	0.3
Fumatore (si/no)	9/13	1/25	0.003
ICB (yes/no)	15/7	13/13	0.2
QUIP-RS	21.9±19.1	6.7±8.5	0.02

Medie ± deviazione standard. Valori in grassetto e corsivo = differenze significative (<0.05). Abbreviazioni: AR = acinetico-rigido; LEDD = levodopa equivalent daily dose; D-Ag: dopamino agonista; ICB = disturbi impulsivo-compulsivi; QUIP-RS = Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders rating scale; RBD = rapid eye movement sleep behavior disorder; T = tremorigeno.

Tabella 2 - Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con MP e ICB in base al genotipo

	Parkin-PD (N=15)	PD-NM (N=13)	P-value
Sesso (F/M)	8/7	9/4	0.2
Età (anni)	50.5±9.6	54.0±7.4	0.2
Età d'esordio (anni)	28.9±9.2	37.3±9.9	0.02
Durata di malattia, anni (range)	22.5±10.3	16.8±9.7	0.09
UPDRS-III	19.7±7.4	18.2±6.2	0.5
LEDD totale (mg)	732.0±514.4	969.0±560.2	0.01
LEDD DA-ag (mg)	208.9±124.7	196.7±152.6	0.8
RBD (si/no)	4/11	1/12	0.3
Depressione (si/no)	7/8	8/5	0.5
Psicosi (si/no)	1/14	3/10	0.3
Demenza (si/no)	2/13	0/13	0.5
Fumatore (si/no)	7/8	1/12	0.04
Storia familiare ICB (si/no)	3/11	0/13	0.2
Durata ICB (anni)	9.5±6.5	5.9±4.5	0.08
ICB prima della MP (yes/no)	5/10	0/13	0.04
QUIP-RS	31.5±15.2	13.5±7.2	0.001

Medie ± deviazione standard. Valori in grassetto e corsivo = differenze significative <0.05). Abbreviazioni: LEDD = levodopa equivalent daily dose; D-Ag: dopamino agonista; ICB = disturbi impulsivo-compulsivi; QUIP-RS = Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders rating scale; RBD = rapid eye movement sleep behavior disorder; PD-NM = Malattia di Parkinson senza mutazioni.

Tabella 3 – Fattori associati allo sviluppo di ICB e fattori associati alla mutazione Parkina.

Fattori associati ad ICB			
	OR	95% CI	P-value
Genotipo (PD-Parkin/PD-NM)	1.046	0.119-1.950	0.3064
Età d'esordio	2.996	0.844-1.011	0.0835
Durata di malattia	2.920	0.860-1.010	0.0875
LEDD	1.997	1.000-1.003	0.1576
D-Ag LEDD	0.019	0.119-1.950	0.8904
Fattori associati alla mutazione Parkina			
	OR	95% CI	P-value
QUIP-RS	5.263	0.822-0.985	0.0218
Fumatore (si/no)	6.222	0.004-0.515	0.0126
Durata ICB	1.254	0.874-1.639	0.2629
ICB prima della MP (si/no)	1.363E-4	0.000	0.9907

Medie \pm deviazione standard. Valori in grassetto e corsivo = differenze significative (<0.05). Abbreviazioni: LEDD = levodopa equivalent daily dose; D-Ag: dopamino agonista; ICB = disturbi impulsivo-compulsivi; QUIP-RS = Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders rating scale; PD-NM = Malattia di Parkinson senza mutazioni. CI = intervalli di confidenza.

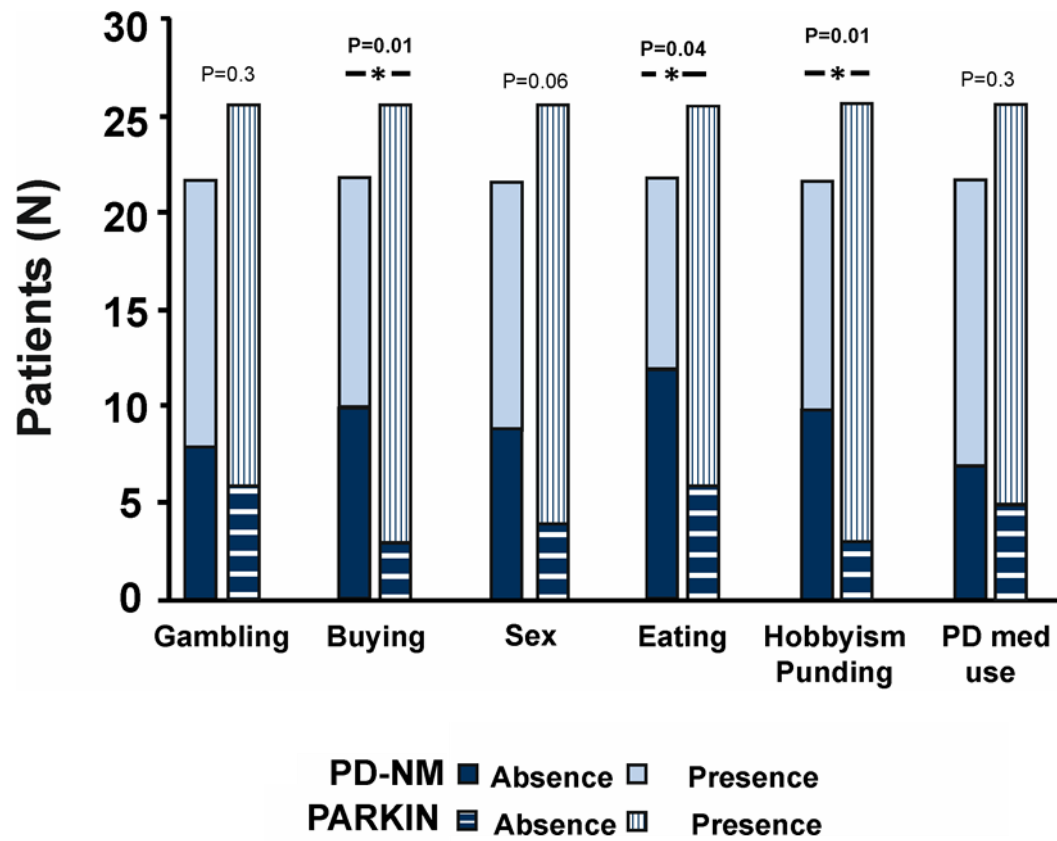


Figura 1. ICB nei pazienti con MP associata a Parkina e nella MP non mutata (PD-NM)

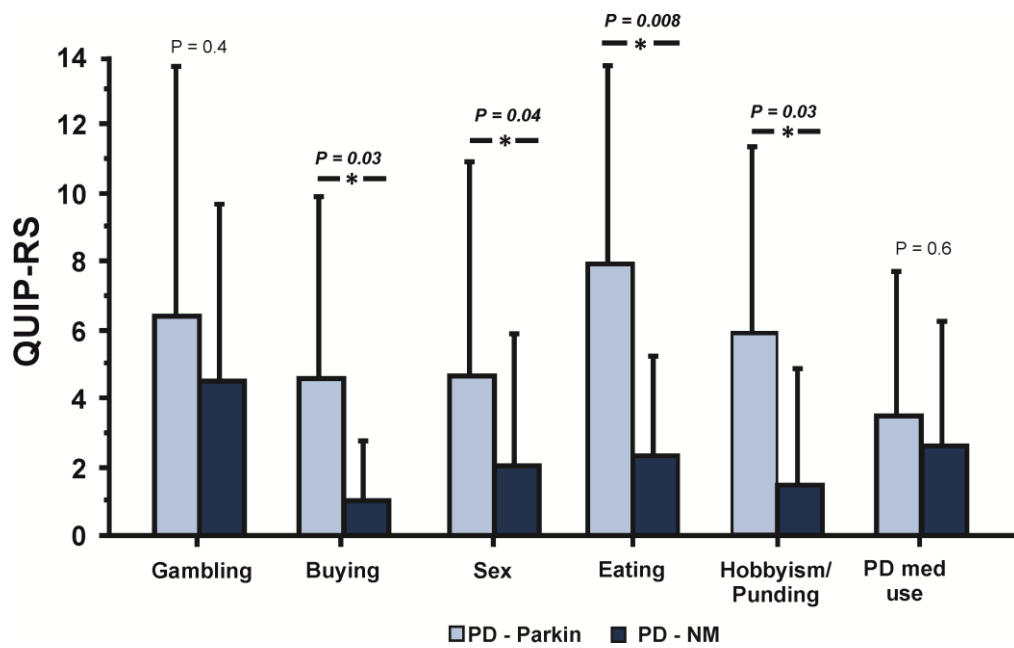


Figura 2. Gravità degli ICB tramite QUIP-RS nei pazienti con mutazione della Parkina (PD-Parkin) e senza mutazioni genetiche (PD-NM)

STUDIO SPERIMENTALE 2

CONTROLLO DELL'AZIONE VOLONTARIA NELLA MALATTIA DI PARKINSON CON COMPORTAMENTI IMPULSIVO- COMPULSIVI

Introduzione

I comportamenti impulsivo-compulsivi (ICB) sono complicità neuropsichiatriche di frequente riscontro nella MP associate in genere al trattamento dopaminergico ed in particolar modo all'uso di dopamino-agonisti (Weintraub et al. 2015). Gli ICB includono i disturbi del controllo degli impulsi, ovvero il gioco d'azzardo patologico, l'ipersessualità, lo shopping compulsivo e l'iperfagia, nonché altri comportamenti compulsivi quali il punding e la sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) ovvero l'assunzione compulsiva di farmaci dopaminergici. Gli ICD sono definiti come comportamenti messi in atto in maniera ripetitiva, eccessiva e compulsiva tanto da determinare un impatto funzionale sullo normale svolgimento delle attività della vita quotidiana e sono stati classificati come dipendenze comportamentali (Weintraub et al. 2015). Sebbene gli ICD siano stati messi in relazione all'uso di dopamino-agonisti, evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono che essi non rappresentano un mero fenomeno farmaco-indotto. Le ipotesi più recenti individuano una interazione fra l'assunzione cronica di farmaci dopaminergici ed alterazioni specifiche della malattia dei network neuronali coinvolti nei meccanismi di ricompensa (Cilia and van Eimeren 2011). Un'alterato apprendimento da rinforzo legato ad una ricompensa (Frank, Seeberger, and O'reilly 2004), un' aumentata impulsività ed uno scarso autocontrollo (Isaias et al. 2008), sono stati riscontrati nei pazienti con MP ed ICD. E' stato quindi ipotizzato che in pazienti predisposti, il trattamento dopaminergico ed in particolar modo l'uso di dopamino-agonisti, potesse favorire i comportamenti rischiosi (Rossi et al. 2010; Claassen et al. 2011),

alterare l'apprendimento da feedback negativi (Djamshidian et al. 2010) e promuovere l'impulsività nei processi decisionali (Djamshidian et al. 2012). Sebbene l'alterazione del comportamento connesso ad una ricompensa giochi un ruolo nello sviluppo degli ICD nei pazienti con MP, è pur vero che le computazioni connesse alla capacità di stimare il valore della detta ricompensa rappresentano solo uno dei tanti aspetti del processo decisionale. Le azioni volontarie tipicamente vengono messe in atto per raggiungere uno scopo od un risultato e quando ciò accade, le stesse azioni sono accompagnate da un caratteristico "senso di responsabilità", ovvero alla consapevolezza soggettiva che l'azione ed il suo risultato siano sotto il nostro volontario controllo. La capacità di mettere in relazione un determinato risultato ad un'azione intenzionale nasce dalla consapevolezza di aver dato inizio all'azione che dal riconoscimento del risultato quale diretta conseguenza diretta della propria azione, piuttosto che di ogni altra possibile causa (Haggard and Chambon 2012). In accordo con quanto esposto, l'alterato senso di responsabilità è un caratteristica comune a molte condizioni neuropsichiatriche (Moore, Schneider, et al. 2010). Il "temporal binding task" è stato proposto da Haggard e dai suoi collaboratori (Haggard and Chambon 2012) quale marker implicito del senso di responsabilità. Nel binding task, i soggetti esprimono un giudizio circa il momento in cui percepiscono di aver effettuato un'azione volontaria ed un segnale sonoro che segue l'azione stessa. Le azioni intenzionali vengono percepite come messe in atto in un tempo successivo a quello reale, mentre i loro effetti (ovvero i segnali sonori) vengono stimati in anticipo rispetto a quando il test viene effettuato in

condizioni basali ovvero quando l'azione non è seguita dal segnale sonoro, o lo stesso viene prodotto senza nessuna azione che lo precede. E' importante come questo legame temporale fra le azioni autogenerate ed i rispettivi risultati (*intentional action binding*) fosse assente quando l'azione volontaria veniva sostituita da un movimento involontario. Per questa ragione l'“intentional binding effect” è stato proposto come indice quantitativo ed implicito della consapevolezza dell'azione o senso di agente.

La capacità di inibire un' azione è un altro fondamentale aspetto del controllo volontario. Molti classici paradigmi sperimentali consistono nel far preparare un'azione, facendola successivamente bloccare in risposta ad un segnale esterno (i.e. stop signal reaction time task). La capacità però di decidere internamente di inibire un'azione, in assenza di un comando dall'esterno, è verosimilmente più rilevante nei confronti nell'autocontrollo.

L'inibizione autodeterminata di un'azione è difficile da misurare sperimentalmente. Un modello cognitivo del controllo dell'azione (Brass and Haggard 2008) ipotizza una ‘*decisione putativa*’, ben distinta dalla effettiva decisione di quale azione mettere in atto e quando metterla in atto. Questa “decisione putative” potrebbe innescare un processo di inibizione interna dell'azione che sono state programmate, ma che verranno poi trattenute. Sono stati proposti alcuni paradigmi sperimentali per saggiare questo aspetto dell'inibizione interna dell'azione (Kuhn, Haggard, and Brass 2009).

Il nostro scopo è stato quello di effettuare uno studio del controllo volontario dell'azione quanto più completo possibile, che comprendesse quindi una valutazione del senso di responsabilità, della capacità di inibizione dell'azione

(indotta da segnali esterni o interni), e del processo decisionale correlato alla ricompensa in pazienti affetti da MP con e senza ICB, comparandoli ad un gruppo di controllo costituito da soggetti sani.

Metodi

Trentotto paziente con MP sono stati inclusi nello studio. I criteri di inclusione comprendevano: diagnosi di MP in accordo con i criteri dell'UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes et al. 1992); condizioni cliniche e trattamento terapeutico stabili almeno nelle 4 settimane precedenti allo studio. I criteri di esclusione comprendevano: disturbo neurologico o psichiatrico concomitante; score <25 al Montreal Cognitive Assessment (MOCA) (Nasreddine et al. 2005). La popolazione di pazienti comprendeva: 19 pazienti con ICB (MP-ICB) e 19 pazienti senza ICB (MP-no-ICB). Un questionario semi-strutturato che si rifà ai criteri diagnostici riconosciuti per gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, ipersessualità, alimentazione compulsiva, punding e DDS (in qualunque momento nei 6 mesi precedenti allo studio) (Weintraub, Papay, and Siderowf 2013) è stato utilizzato per diagnosticare ciascun ICB. In accordo con quanto sopra abbiamo rilevato che, dei pazienti con ICB, uno aveva un ICD isolato (ipersessualità), tutti i rimanenti presentavano almeno 2 ICB (gioco d'azzardo patologico = 4, ipersessualità = 12, shopping compulsivo = 11, alimentazione compulsiva = 8, punding = 11, DDS = 3). Tutti i pazienti con ICB avevano ICD.

Diciannove soggetti sani (HC) (compatibili per età, genere e livello d'istruzione) sono stati reclutati come gruppo di controllo. Sono stati esclusi soggetti con storia di disturbi psichiatrici o neurologici maggiori. Sia i pazienti

che i soggetti sani hanno firmato il consenso informato allo studio. Il comitato etico ha dato l'approvazione allo studio e lo stesso è condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki.

Sono state prese in considerazione le seguenti variabili: livello d'istruzione, età al momento dell'arruolamento, età all'esordio della malattia, durata di malattia. E' stata calcolata a dose giornaliera equivalente (LEDD) di Levodopa e di dopamino-agonisti (D-Ag) (Tomlinson et al. 2010). La severità e lo stadio di malattia sono rispettivamente valutati utilizzando l' Unified Parkinson's Disease Rating Scale e la scala di Hoehn and Yahr. Il questionario per i disturbi impulsivo-compulsivi nella MP (QUIP-RS) (Weintraub et al. 2012) è stato utilizzato per stimare la severità degli ICB. Tutti i pazienti sono stati testati nel loro stato di "miglior ON" (il miglior stato motorio raggiunto al picco d'efficacia della terapia usualmente assunta dal paziente).

La Beck Depression Inventory (BDI) (BECK et al. 1961), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Apathy Evaluation Scale (AES) (Marin, Biedrzycki, and Firinciogullari 1991) sono state impiegate per misurare rispettivamente l'entità della depressione, dell'ansia e dell'apatia. Successivamente ad aver testato nel complesso le funzioni cognitive mediante il MOCA, tutti i soggetti sono stati sottoposti alla seguente batteria di tests per saggiare alcune specifiche funzioni cognitive: (1) working memory: digit span forward and backward; 2) funzioni esecutive ed attenzione: fluenza verbale fonologica e categoriale; Trail Making Test A e B; 3) funzioni visuospatiali ed attenzione: Matrix Cancellation Features Target (MCFT).

Per lo studio fisiopatologico, abbiamo usato una batteria di test sviluppata per esaminare le componenti cognitive chiave del controllo dell'azione volontaria. Questa batteria include la misura dei seguenti meccanismi di controllo: 1) il senso di agente mediante il Binding task (Haggard, Clark, and Kalogeras 2002); 2) la capacità di inibizione dell'azione mediante lo Stop signal reaction time task (SSRT) (Band, van der Molen, and Logan 2003); 3) l'intentional stopping mediante il Marble Task (versione del task modificata da Schel et al. (Schel et al. 2013). 4) il decision decisionale in condizioni di rischio mediante il Balloon Analogue Risk Task (BART) (versione del task modificata Lejuez et al (Lejuez et al. 2002)). La Figura 1 riporta il disegno dello studio.

Analisi statistica

I dati demografici dei 3 gruppi (MP-ICB, MP-no-ICB, HC) sono stati comparati utilizzando il test di Kruskal-Wallis. La comparazione a due gruppi (HC vs MP and MP-ICB vs MP-no-ICB) è stata effettuata per tutte le variabili cliniche, psichiatriche e cognitive mediante l'utilizzo del Mann-Whitney U test. I risultati comportamentali sono stati comparati nei diversi gruppi (MP-ICB, MP-no-ICB, HC) utilizzando la variabile ad una via (ANOVA) con il "gruppo" come variabile dipendente.

Analisi di correlazione sono state condotte le correlazioni bivariate di Spearman. Per evidenziare eventuali cause sottostanti determinanti le differenze nell'action binding fra i gruppi di pazienti abbiamo condotto l'analisi delle regressioni lineari multiple in cui l'action binding era la variabile dipendente ed il gruppo (dummy-coded ICB/no-ICB), la durata di malattia, la terapia farmacologica (LEDD),), BDI, HARS e AES erano i regressori. L'analisi

statistica è stata effettuata utilizzando un programma di software SPSS-21 (SPSS Inc; Chicago, IL, USA). I dati sono indicati come valori medi \pm deviazione standard. Il livello di significatività è stato posto a $p < 0.05$ a meno che non diversamente specificato.

Risultati

I tre gruppi non hanno mostrato differenze di età, livello d'istruzione e genere. Il Mann-Whitney U tests ha rilevato come i pazienti del gruppo MP-ICB avessero una durata di malattia significativamente più lunga rispetto ai pazienti del gruppo MP-no-ICB e un LEDD totale più alto; sebbene, il LEDD D-Ag non differisse fra i due gruppi. Nessun'altra significativa differenza è stata evidenziata fra i due gruppi di pazienti MP (tabella 1).

Comparati ai controlli sani, i pazienti hanno mostrato una più severa depressione, ansia ed apatia. Solo l'apatia è risultata più pronunciata nel gruppo MP-ICB rispetto al gruppo MP-no-ICB. Le funzioni cognitive globali ottenute al MOCA sono risultate sovrapponibili fra i controlli sani e pazienti con MP e fra MP con e senza ICB. Nella valutazione dei specifici domini cognitivi i pazienti con MP hanno riportato scores inferiori rispetto ai soggetti sani nei test per la misurazione della working memory (digit span forward), delle funzioni attentive/esecutive (digit span backward, fluenza fonologica, fluenza semantica, TMT-A) e delle funzioni attentive/visuospatiali (MFCT). Allo stesso tempo però nessuna differenza nei vari domini cognitivi è stata evidenziata fra i gruppi MP con e senza ICB (tabella 2)

I risultati dei test psicofisiologici sono esposti nella Tabella 3. Per l'action binding, l'ANOVA ad una via ha mostrato un significativo effetto di gruppo

legato ad una differenza significativa fra MP-ICB e HC ($p=0.004$) e MP-ICB e MP-no-ICB ($p=0.04$), mediante post-hoc t-test (Figura 2). MP-no-ICB ed HC non differivano ($p=1$). Nessuna significativa differenza fra è emersa relativamente al tone binding. Dato che MP-ICB e MP-no-ICB differivano per durata di malattia e LEDD totale, abbiamo condotto un'analisi della covarianza (ANCOVA) ad una via per comparare le performance in ciascun test psicofisico tenendo conto di queste variabili. Sebbene i gruppi fossero omogenei relativamente al LEDD da dopamino-agonisti, abbiamo aggiunto anche questa variabile come covariante nell'analisi ANCOVA di modo da poter tenere sotto controllo il potenziale impatto della variabilità della terapia sui risultati dello studio comportamentale. Dopo aver corretto per durata di malattia, LEDD totale e LEDD da Dopamino-agonisti l'ANCOVA ad una via ha mostrato che l'effetto di gruppo sull' action binding restava significativo ($F=5.2$; $p=0.028$; partial eta squared value of 0.1), sia quando veniva utilizzata come covariante unica la durata di malattia ($F=5.3$; $p=0.03$), che il LEDD totale ($F=6.2$, $p=0.02$), che il LEDD da dopamino-agonisti ($F=4.0$; $p=0.05$). Abbiamo inoltre comparato le deviazioni standard dei tempi stimati fra i diversi trials ripetuti, quale misura della capacità di percepire il tempo. Una percezione inaffidabile, per esempio dovuta scarsa attenzione, produrrebbe una elevata deviazione standard dei tempi stimati nei diversi trials. Al contrario, non sono state riscontrate significative differenze fra i gruppi durante i diversi task (sola azione, di solo segnale sonoro, di condizionamento operante dall'azione e di condizionamento operante dal segnale sonoro). Questi risultati escludono la possibile presenza di differenze inter gruppo nell' abilità di giudizio temporale,

che avrebbero altrimenti potuto influenzare i risultati ottenuti. L'ANOVA ad una via ha mostrato un significativo effetto di gruppo in 50% SSRT. Questo è dovuto ad una alterata capacità di inibizione esterna nei MP-no-ICB ($p=0.01$) ma non nei PD-ICB ($p=0.3$) comparati al gruppo HC. I gruppi MP non differiscono nel quantile SSRT ($p=0.1$). Tuttavia, dopo aver corretto per durata di malattia e LEDD totale, l'ANCOVA ad una via mostra che l'effetto di gruppo al 50% quantile SSRT non resta significativo ($F=2.7$; $p=0.1$).

L'ANOVA ad una via non ha evidenziato differenze significative fra i gruppi nelle diverse misure del Marble Task e del BART (Tabella 3). L'ANOVA ad una via ha mostrato invece una differenza significativa fra i gruppi in termini di sfere verdi mancate al Marble Task ($p=0.01$, $F 4.9$; Tabella 3). Correggendo per durata di malattia, LEDD totale e LEDD da dopamino-agonisti (ANCOVA ad una via) non vi erano in effetti differenze significative fra i gruppi relativamente alle suddette variabili né ad altre nel Marble task e nel BART. Tali differenze fra i gruppi nei suddetti task potrebbero riflettere variazioni secondarie alla differente terapia farmacologica o alla durata di malattia piuttosto che all'effetto dell'ICB.

Le correlazioni bivariate di Spearman, sono state condotte per ciascun gruppo separatamente (gruppi MP e HC) per esaminare la relazione fra le misure del binding task e le altre variabili psicofisiologiche (cioè BDI, HARS, AES). Ciò che è emerso è una significativa correlazione, per tutti i gruppi, fra ansia (ovvero lo score ottenuto alla HARS) ed il tone binding e fra LEDD totale e tone binding. L'analisi di correlazione di Spearman nel gruppo MP-ICB ha dimostrato una significativa correlazione fra LEDD totale e tone binding ($r=0.5$, $p=0.01$).

Nessuna correlazione significativa è stata trovata fra LEDD da D-Ag, BDI, HARS, AES, durata di malattia (tabella 4) o QUIP-RS (tabella 5) e ciascuna misura ottenuta ai task psicofisiologici dopo le correzioni.

La regressione lineare multipla con l'action binding come variabile dipendente e LEDD da D-Ag, BDI, HARS, AES, durata di malattia e gruppi dei pazienti (dummy-coded ICB/non ICB) come regressori ha mostrato che l'ICB è stato un significativo predittore di performance all'action binding ($b=0.4$, $SE=27.8$, $p=0.03$, 95% CI [4.7, 118.5]) dopo aver corretto per i fattori affettivi, cognitivi e fattori legati alla malattia (tabella 6).

Discussione

I nostri risultati dimostrano che i pazienti MP con ICB sono caratterizzati da un'attrazione temporale (binding temporale) fra azione autogenerata ed outcome, maggiore rispetto sia ai pazienti MP senza ICB che ai soggetti sani. D'altro canto non abbiamo riscontrato alcuna differenza nei task che valutavano l'inibizione da stimoli interni o esterni, né il decision making in condizioni di rischio/ricompensa. La forza di questo studio risiede nel fatto che sono stati esplorati diversi domini implicati nel controllo dell'azione volontaria nei pazienti con Malattia di Parkinson con e senza ICB, attraverso l'utilizzo di una vasta gamma di task psicofisiologici. Avvalendoci dei suddetti task è stato possibile valutare il comportamento correlato alla ricompensa, l'inibizione (endogena ed esogena) ed il senso di responsabilità. Nello specifico abbiamo utilizzato l'intentional binding task" come marker del senso di consapevolezza delle azioni volontarie.

Quando un outcome (segnale sonoro) viene accoppiato ad un'azione autogenerata la percezione del momento in cui i singoli eventi avvengono è differente rispetto a quando gli stessi eventi (l'azione od il segnale sonoro) si verificano singolarmente. Il legame temporale o "binding" fra le azioni autogenerate ed i loro outcome è stato proposto quale indice quantitativo della consapevolezza dell'azione o senso di agente (Haggard and Chambon 2012). Nei soggetti sani l'effetto "binding" è asimmetrico, ovvero il momento (il timing) del segnale sonoro è percepito più in anticipo, quindi più vicino al verificarsi dell'azione, rispetto a quanto il tempo dell'azione venga percepito in ritardo, dunque più "spostato" verso il momento del tono. In altre parole, nella percezione azione e segnale si avvicinano temporalmente più perché il suono viene percepito in anticipo che perché l'azione viene percepita in ritardo). Questa asimmetria è spesso interpretata di integrazione ottimale fra gli eventi azione e segnale sonoro (Moore and Obhi 2012), con ciascun evento che "attrae" l'altro a sé in misura proporzionale alla propria salienza.

Un riscontro nuovo del nostro studio è che i pazienti MP con ICB mostrano uno "spostamento" nella percezione del momento dell'azione verso il segnale sonoro abnormemente ampio, se paragonati a pazienti MP senza ICB ed ai soggetti sani. Il paradigma dell'intentional binding era stato già testato da Moore e collaboratori su nove pazienti MP in condizione di ON e OFF terapia, ma la presenza di ICB non era stata valutata (Moore, Schneider, et al. 2010). In questo studio, la tipica asimmetria dell'effetto binding era evidente nei pazienti in OFF medication in maniera simile ai pazienti MP-no-ICB del nostro

studio, mentre la levodopa sembrava accentuare l'action binding nei pazienti MP (Moore, Schneider, et al. 2010).

Nel nostro studio, i pazienti MP-ICB mantengono un più forte action binding che i PD –no-ICB, anche dopo aver corretto per LEDD totale e durata di malattia; inoltre i due gruppi di pazienti non differiscono per UPDRS-III o stadio Hoehn-Yahr, sebbene dobbiamo riconoscere che l'impatto sulle attività della vita quotidiana (UPDRS-II) e le complicanze della terapia (UPDRS-IV) erano molto più pronunciate nei pazienti con ICB, sebbene non in maniera significativa. Ciò supporta l'idea che le alterazioni dell'action binding siano da correlare più alla presenza di ICB che al trattamento dopaminergico o alla severità e durata di malattia.

I nostri risultati suggeriscono che il senso di agente è deficitario nei pazienti con ICB per un'alterazione dei meccanismi di processamento delle percezioni che rende le azioni più fortemente legate ai risultati. Non è possibile però determinare se ad essere percepita in maniera alterata sia la salienza attribuita all'azione o al risultato. Una eccessiva rappresentazione del risultato avrebbe influenzato il comportamento dei pazienti al test di BART, rendendoli più sensibili al rischio ed ai possibili effetti di questo sul risultato. Poiché non abbiamo trovato alcuna differenza fra i due gruppi nella modalità di approcciarsi al rischio al BART test, supponiamo che sia la deficitaria rappresentazione dell'azione nei pazienti con ICB la spiegazione dell'incrementato action binding.

La mancanza di neuroimaging funzionale nel nostro studio non ci consente di definire quale network neuronale sottenda l'aumentato action binding nei

pazienti con ICB ma non ipotizziamo un ruolo centrale dell'area supplementare pre-motoria (SMA) basandoci su precedenti studi (Wolpe et al. 2014; Moore, Ruge, et al. 2010). Infatti, un' incremento nell'action binding è stato trovato anche nell'arto più affetto dei pazienti con sindrome corticobasale (CBS) ed è stato correlato alla severità del fenomeno dell'arto alieno e dell'aprassia così come ad alterazioni strutturali e funzionali nel pre-SMA e nelle sue connessioni con la corteccia prefrontale (Wolpe et al. 2014).

La maggiore severità dei sintomi motori associati con i deficit sensitivi high-level e l'aprassia (Wolpe et al. 2014) potrebbe spiegare perché nella CBS con arto alieno si può determinare la completa perdita della responsabilità nell'attribuzione dell'azione ("non sono io che sto muovendo la mia mano"). D'altro canto, i pazienti MP con ICB riconoscono l'azione come propria, ma l'esperienza soggettiva della volontarietà associata all'azione stessa è deficitaria ("lo so che lo sto facendo ma non so perché lo sto facendo").

I nostri risultati non possono essere spiegati da deficit nei meccanismi di decision-making correlati ad una ricompensa, poiché nel nostro task il risultato è privo di valenza. Studi precedenti di neuroimaging hanno riportato alterazioni nelle aree associate ai meccanismi di ricompensa (reward) nei pazienti PD con ICB, interpretate come il risultato di una accentuata sensibilità delle aree implicate nella risposta alla ricompensa all'uso di dopamino agonisti (van Eimeren et al. 2009).

I nostri dati non contraddicono gli studi descritti, poiché noi abbiamo esaminato una delle componenti del decision-making correlato alla ricompensa, definita come comportamento a rischio (risk-taking). Piuttosto noi suggeriamo che vi siano altri meccanismi che contribuiscono alla fisiopatologia degli ICB, in aggiunta al ben noto effetto sulla valenza. Per esempio, l'importanza della trasmissione dopaminergica nei processi di salienza è stata enfatizzata in recenti studi sulla psicosi (Kapur 2003). Inoltre, sebbene la salienza e la valenza siano fortemente correlate, esse coinvolgono networks parzialmente distinti. Questi networks si sovrappongono in aree chiave quale ad esempio lo striato ventrale, che è bene noto per l'importanza che riveste nella fisiopatologia della MP e nei meccanismi d'azione dei farmaci dopaminergici.

I pazienti con ICB non differiscono dai soggetti sani né dai pazienti senza ICB nel task BART per il decision-making, e più specificatamente per il risk-taking. L'inconsistenza delle precedente letteratura sui comportamenti risk-taking nei pazienti con MP e ICB potrebbe essere imputabile a differenze metodologiche, ovvero ai differenti task utilizzato (BART, IOWA gambling test ed altri), alle differenti caratteristiche cliniche dei pazienti o alla differente condizione farmacologica (On vs Off medication) (Djamshidian et al. 2010; Voon et al. 2010; Rao et al. 2010; Claassen et al. 2011; Bentivoglio et al. 2013).

Ancora, i nostri dati sono in linea con studi precedenti che non mostrano differenze al BART fra pazienti MP con e senza ICB testati "On" medication [27] o sia "On" che "Off" [6]. Al contrario nello studio di Claassen e collaboratori [6], solo i pazienti con ICB tendono ad aumentare il risk-taking durante l'"On" a confronto dell'"Off" (Rao et al. 2010).

Abbiamo inoltre valutato l'inibizione volontaria e reattiva dimostrando che i pazienti con e senza ICB hanno performance sovrapponibili ai task di inibizione indotta da stimoli sia esterni (SSRT) che interni (Marble Task). Era stato precedentemente descritto che pazienti con MP avessero un' alterata prestazione al task SSRT, usato appunto come misura dell'inibizione reattiva che non è influenzato dalla terapia dopaminergica (Obeso, Wilkinson, and Jahanshahi 2011).

Nel nostro studio un più lungo tempo di reazione all'SSRT era stato dimostrato nel gruppo di pazienti MP no-ICB a confronto con i soggetti sani, sebbene l'analisi post-hoc non ha mostrato differenze significative fra MP-ICB e MP-no-ICB. I risultati all'SSRT sono in linea con gli studi precedenti che hanno non hanno evidenziato differenze fra i pazienti con e senza ICB in altri test sul controllo inibitorio reattivo, incluso lo Stroop test (Djamshidian et al. 2011) ed il test a go/no-go (Rossi et al. 2010). I nostri risultati suggeriscono altresì che la componente "putativa" del controllo dell'azione testata attraverso il Marble Task non è alterata quale conseguenza della MP in sé né dalla presenza di ICB. Riconosciamo alcuni limiti al nostro studio, quali la mancata valutazione del ruolo dei farmaci dopaminergici (i pazienti sono stati testati solo in On medication). In ogni caso, questo è lo stato che più ricalca la vita quotidiana dei pazienti che sono normalmente sotto effetto farmacologico durante le loro giornate; comunque il binding effect rimane significativo anche se corretto per il LEDD. In aggiunta, alla luce della lacuna circa l'imaging funzionale, possiamo solo speculare sulle basi neuronali delle alterazioni comportamentali osservate nel nostro studio.

In conclusione, i nostri dati supportano l'ipotesi che il senso di responsabilità nei pazienti con ICB sia alterato quale risultato di una anomala e deficitaria rappresentazione dell'azione, caratterizzata da un'attrazione delle azioni nei confronti degli outcome. Se i segnali che normalmente regolano le azioni sono deboli o assenti, allora è possibile che risultati con specifica salienza "catturino" il comportamento con la conseguenza che le azioni vengano percepite senza che vi sia l'esperienza forte del controllo volontario endogeno. Quanto riscontrato contribuisce alla fisiopatologia dell'ICB nella MP, in aggiunta ai deficit precedentemente riportati nel controllo delle azioni correlate ad una ricompensa.

Tabelle e Figure

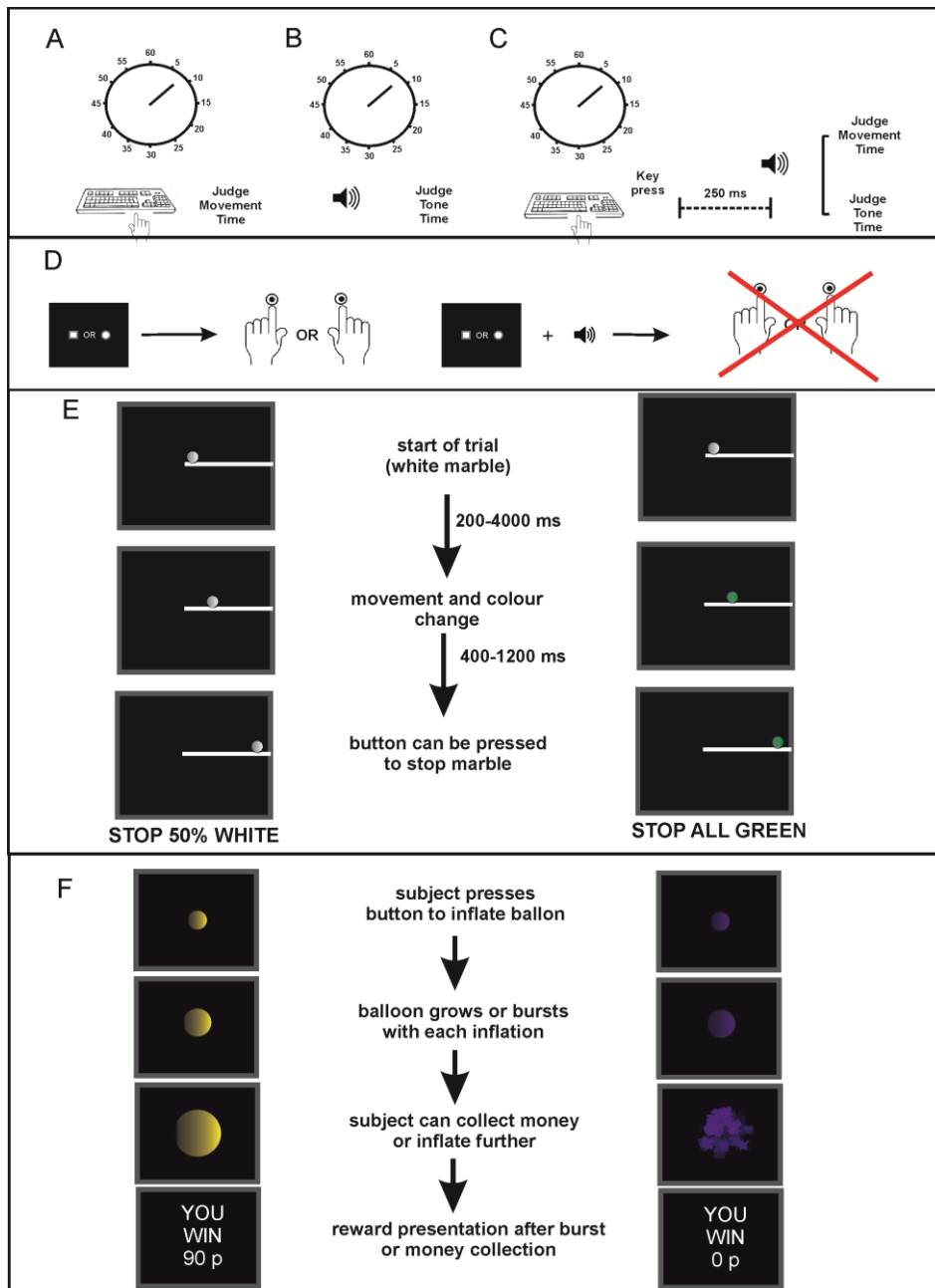


Figura 1. Disegno dello studio. La batteria psicofisiologica include tests che valutano il senso agente (temporal binding task, panel A-C), l'inibizione esogena (Stop signal reaction time, panel D), l'inibizione intenzionale (versione modificata del Marble task, panel E) ed il decision-making in condizioni di rischio (Balloon Analogue Risk Task, panel F). Far riferimento al testo ed alle references per i particolari.

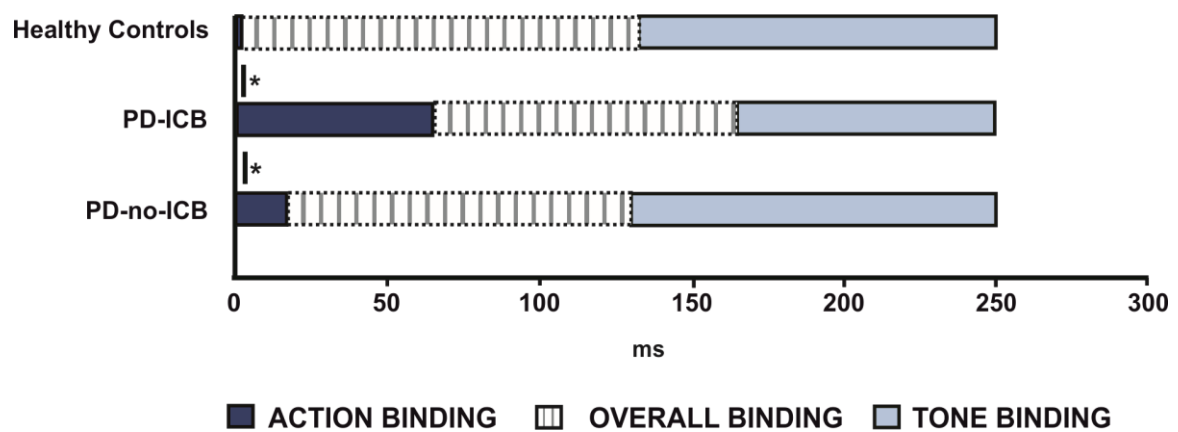


Figura 2. Action binding nella MP in relazione allo stato ICB. I pazienti con Malattia di Parkinson (MP) e ICB mostrano un “action binding” significativamente più forte rispetto ai soggetti sani di controllo ($p=0.004$), ed ai pazienti senza ICB ($p=0.04$). Non è stata evidenziata differenza fra i pazienti senza ICB ed i soggetti di controllo. Il Tone binding e l’ overall binding non differivano fra i tre gruppi.

Tabella 1: Dati clinic-demografici dei soggetti sani (HC) e dei pazienti con Malattia di Parkinson (PD) con o senza disturbi impulsivo-compulsivi (ICB)

	HC	PD-no-ICB	PD-ICB	p-value
Popolazione (n)	19	19	19	-
Età (anni)	52.6 (7.4)	56.9 (8.4)	53.6 (9.3)	$p=0.3$
Sesso (maschile)	8	11	12	$p=0.4$
Scolarità (anni)	15.1 (1.9)	13.2 (4.60)	12.8 (3.7)	$p=0.1$
Durata di malattia (anni)	-	5.4 (2.5)	7.8 (4.1)	$p=0.008^*$
LEDD total (mg)	-	544.9 (344.5)	790.0 (264.6)	$p=0.02^*$
LEDD D-ag (mg)	-	127.5 (143.8)	196.6 (167.9)	$p=0.2$
HY	-	1.5 (0.4)	1.6 (0.5)	$p=0.6$
UPDRS	<i>UPDRS-I</i>	-	1.6 (1.5)	$p=0.2$
	<i>UPDRS-II</i>	-	5.4 (3.8)	$p=0.07$
	<i>UPDRS-III</i>	-	12.2 (7.4)	$p=0.2$
	<i>UPDRS-IV</i>	-	2.5 (3.2)	$p=0.07$
ICB	<i>Gioco d'azzardo</i>	0	0	4
	<i>Ipersessualità</i>	0	0	12
	<i>Shopping compulsivo</i>	0	0	11
	<i>Iperfagia</i>	0	0	8
	<i>Hobbismo/punding</i>	0	0	11
	<i>DDS</i>	0	0	3

HY = Hoehn-Yahr stage; LEDD = levodopa equivalent daily dose; UPDRS = Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS); DDS = dopamine dysregulation syndrome.

Medie \pm Deviazione standard. Confronti fatti tramite Mann-Whitney U test o chi-square test (per i dati categoriali). I valori in grassetto indicano differenze significative ($p < 0.05$).

Tabella 2. Dati cognitive e psichiatrici nei soggetti sani di controllo (HC) e nei pazienti con Malattia di Parkinson (PD)

	HC	PD	p-value	PD-no-ICB	PD-ICB	p-value
BDI	2.9 ± 5.2	8.2 ± 8.4	p = 0.001	5.5 ± 3.5	10.6 ± 10.6	p = 0.3
HAM-A	3.7 ± 4.2	9.4 ± 8.7	p = 0.004	6.3 ± 5.6	12.1 ± 10.1	p = 0.09
AES	6.3 ± 7.5	14.8 ± 13.4	p = 0.001	8.5 ± 9.8	20.4 ± 13.9	p = 0.003
MOCA	29.0 ± 1.0	27.8 ± 1.9	p = 0.1	28.2 ± 1.5	27.5 ± 2.2	p = 0.3
Digit span forward	6.7 ± 1.0	5.9 ± 0.9	p = 0.009	5.7 ± 0.4	6.0 ± 1.1	p = 0.6
Digit span backward	5.2 ± 1.0	4.3 ± 1.2	p = 0.007	4.2 ± 0.8	4.4 ± 1.4	p = 0.9
Fluenza Fonologica	58.8 ± 10.7	42.0 ± 16.9	p < 0.0001	39.6 ± 15.0	44.2 ± 18.6	p = 0.8
Fonologica Semantica	31.5 ± 6.7	24.9 ± 10.4	p = 0.001	22.6 ± 5.8	27.1 ± 13.1	p = 0.6
MFCT (tempo, sec)	51.5 ± 9.2	54.3 ± 21.6	p = 0.8	62.5 ± 26.5	47.6 ± 14.3	p = 0.2
MFCT (risposte corrette, N)	12.5 ± 0.8	11.5 ± 1.3	p = 0.002	11.7 ± 1.3	11.4 ± 1.4	p = 0.4
TMT A (tempo, sec)	34.0 ± 9.6	52.3 ± 31.6	p = 0.003	55.8 ± 31.1	49.3 ± 32.6	p = 0.4
TMT B (tempo, sec)	94.4 ± 38.7	118.8 ± 49.5	p = 0.3	131.4 ± 57.1	107.2 ± 40.2	p = 0.3

AES = Apathy Evaluation Scale; BDI = Beck Depression Inventory; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; ICB = Impulsive-Compulsive Behaviour; MCFT = Matrix Cancellation Features Target; N = number; sec = seconds; TMT = Trail Making Test. Medie ± Deviazione standard. Confronti fatti tramite Mann-Whitney U test. I valori in grassetto indicano differenze significative ($p < 0.05$).

Tabella 3: Binding task, SSRT, Marble Task e BART nei soggetti sani (HC) e nei pazienti con Malattia di Parkinson (PD) categorizzati in base alla presenza di ICB

		HC	PD-no-ICB	PD-ICB	F _(2,54) p-value
TJE (ms)	<i>Action (Baseline)</i>	-28 ± 50	-45 ± 51	-18 ± 47	F = 1.5, p = 0.2
	<i>Tone (Baseline)</i>	-34 ± 46	-53 ± 55	-52 ± 85	F = 0.5 p = 0.6
	<i>Action (Operant)</i>	-27 ± 46 *	-28 ± 56 *	47 ± 80 *	F = 9.1 p < 0.001
	<i>Tone (Operant)</i>	-152 ± 90	-173 ± 77	-137 ± 92	F = 0.8 p = 0.4
Binding (mean shift of TJE from baseline, ms)	<i>Action (ms)</i>	1 ± 39 *	17 ± 62 *	65 ± 68 *	F = 6.3 p = 0.004
	<i>Tone (ms)</i>	-118 ± 86	-120 ± 82	-85 ± 96	F = 0.9 p = 0.4
SSRT	<i>Quantile SSRT (ms)</i>	230.1 ± 77.1	312.9 ± 102.5	261.5 ± 94.1	F_(2,51)=3.6 P = 0.03
	<i>Stopped</i>	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.05	P _(2,51) =0.1, F=1.9
	<i>Reversal</i>	16.8 ± 4.9	17.2 ± 4.3	17.9 ± 2.9	P _(2,51) =0.7, F=0.4
	<i>Post error slowing</i>	50.9 ± 78.9	47.2 ± 68.7	71.7 ± 77.5	P _(2,51) =0.6, F=0.6
Marble Task	<i>RT white (ms)</i>	320.8 ± 98.2	367.9 ± 143.2	337.1 ± 69.8	P=0.4, F=0.9
	<i>RT green (ms)</i>	285.5 ± 51.9	322.8 ± 74.5	312.9 ± 59.8	P=0.2, F=1.8
	<i>White stopped</i>	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.1	P=0.6, F=0.5
	<i>Green missed</i>	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.1	P=0.01, F =4.9
BART	<i>Inflation low risk</i>	3.4 ± 1.3	2.9 ± 1.1	3.2 ± 0.9	P=0.3, F=1
	<i>Inflation high risk</i>	2.1 ± 0.6	2.1 ± 0.5	2.2 ± 0.5	P=0.8, F=0.2
	<i>Risk adjustment</i>	1.4 ± 0.9	0.8 ± 0.8	0.9 ± 0.9	P=0.1, F=1.9

BART =Balloon Analog Risk Task for reward sensitivity; SSRT = Stop Signal Reaction Time; RT = reaction time; TJE = Temporal Judgment Error. Medie ± Deviazione standard. I valori in grassetto indicano differenze significative ($p < 0.05$).

Tabella 4: Correzioni fra il binding task e variabili cliniche nei due gruppi

		Action binding	Tone binding	Overall binding	BDI	HARS	AES	Disease duration	LEDD total	LEDD D-ag
Patients	Action binding									
	Tone binding	-.132								
	Overall binding	.654**	-.800**							
	BDI	.079	.079	-.135						
	HARS	-.076	.383*	-.291	.823**					
	AES	.079	.253	-.135	.441**	.823**				
	Disease duration	.063	.209	-.163	-.031	.249	.210			
	LEDD total	.037	.410*	-.312	.075	.287	.136	.467**		
	LEDD D-ag	.221	.176	-.042	.073	.092	-.094	.109	.290	
	QUIP-RS	.280	.285	-.095	.260	.373*	.510**	.421**	.405*	.273
Healthy Controls	Action binding									
	Tone binding	-.135								
	Overall binding	.561*	-.846**							
	BDI	.053	.180	-.226						
	HARS	.086	.045	-.040	.634**					
AES	-.116	.357	-.384	.385	.260					

I valori sono Spearman's rho; *p<0.05, ** p<0.01

Tabella 5: Correlazioni fra QUIP-RS e misure psicofisiologiche nella Malattia di Parkinson (PD).

	Psychophysiological task outcome measure	QUIP-RS
SSRT	Quantile SSRT (ms)	$\rho = -0.2; p = 0.1$
	Stopped	$\rho = -0.01; p = 0.9$
	Reversal	$\rho = 0.2; p = 0.1$
	Post error slowing	$\rho = 0.1; p = 0.3$
Marble Task	RT white (ms)	$\rho = -0.1; p = 0.5$
	RT green (ms)	$\rho = -0.1; p = 0.4$
	White stopped	$\rho = 0.3; p = 0.9$
	Green missed	$\rho = 0.3; p = 0.04^*$
BART	Inflation low risk	$\rho = 0.3; p = 0.1$
	Inflation high risk	$\rho = 0.2; p = 0.3$
	Risk adjustment	$\rho = 0.2; p = 0.3$

BART =Balloon Analog Risk Task for reward sensitivity; RT: reaction time; QUIP-RS: SSRT = Stop Signal Reaction Time. Values represent rho at Spearman Rank Order coefficient test. * not significant according to Bonferroni's correction (significance level set at $p < 0.004$)

Table 6: Predittori di “action binding effect” (analisi di regressione multipla lineare)

	Std. Error	b	p-value	95% CI (lower bound, upper bound)
(Constant)	30.94		0.1	(-11.0, 115.3)
LEDD	0.04	-0.2	0.3	(-0.1, 0.04)
Disease duration	3.6	-0.04	0.8	(-8.1, 6.5)
AES	1.0	-0.1	0.5	(-2.8, 1.5)
HARS	1.5	0.04	0.8	(-2.8, 3.5)
Group (ICB/no-ICB)	27.8	0.4	0.03	(4.7, 118.5)

Dependent variable: action binding; predictors: HARS (Hamilton anxiety rating scale); LEDD, disease duration, AES (Apathy evaluation scale), group (dummy-coded).

BIBLIOGRAFIA

- Alcalay, R.N., E. Caccappolo, H. Mejia-Santana, M.X. Tang, L. Rosado, Reilly M. Orbe, D. Ruiz, E.D. Louis, C.L. Comella, M.A. Nance, S.B. Bressman, W.K. Scott, C.M. Tanner, S.F. Mickel, C.H. Waters, S. Fahn, L.J. Cote, S.J. Frucht, B. Ford, M. Rezak, K.E. Novak, J.H. Friedman, R.F. Pfeiffer, L. Marsh, B. Hiner, H. Payami, E. Molho, S.A. Factor, J.G. Nutt, C. Serrano, M. Arroyo, R. Ottman, M.W. Pauciulo, W.C. Nichols, L.N. Clark, and K.S. Marder. 2014. 'Cognitive and motor function in long-duration PARKIN-associated Parkinson disease', *JAMA Neurol*, 71: 62-67.
- Antonini, A., C. Siri, G. Santangelo, R. Cilia, M. Poletti, M. Canesi, A. Caporali, F. Mancini, G. Pezzoli, R. Ceravolo, U. Bonuccelli, and P. Barone. 2011. 'Impulsivity and compulsivity in drug-naive patients with Parkinson's disease', *Mov Disord.*, 26: 464-68.
- Band, G. P., M. W. van der Molen, and G. D. Logan. 2003. 'Horse-race model simulations of the stop-signal procedure', *Acta Psychol (Amst)*, 112: 105-42.
- Bastiaens, J., B.J. Dorfman, P.J. Christos, and M.J. Nirenberg. 2013. 'Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease', *Mov Disord.*, 28: 327-33.
- Bayer, H.M., and P.W. Glimcher. 2005. 'Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal', *Neuron*, 47: 129-41.
- BECK, A.T., C.H. WARD, M. MENDELSON, J. MOCK, and J. ERBAUGH. 1961. 'An inventory for measuring depression', *Arch.Gen.Psychiatry*, 4: 561-71.
- Bentivoglio, A.R., E. Baldonero, L. Ricciardi, F. De Nigris, and A. Daniele. 2013. 'Neuropsychological features of patients with Parkinson's disease and impulse control disorders', *Neurol.Sci.*, 34: 1207-13.
- Bilgic, B., A. Bayram, A.B. Arslan, H. Hanagasi, B. Dursun, H. Gurvit, M. Emre, and E. Lohmann. 2012. 'Differentiating symptomatic Parkin mutations carriers from patients with idiopathic Parkinson's disease: contribution of automated segmentation neuroimaging method', *Parkinsonism.Relat Disord.*, 18: 562-66.
- Biundo, R., L. Weis, S. Facchini, P. Formento-Dojot, A. Vallelunga, M. Pilleri, D. Weintraub, and A. Antonini. 2015. 'Patterns of cortical thickness

associated with impulse control disorders in Parkinson's disease', *Mov Disord.*, 30: 688-95.

Brass, M., and P. Haggard. 2008. 'The what, when, whether model of intentional action', *Neuroscientist*, 14: 319-25.

Cilia, R., and T. van Eimeren. 2011. 'Impulse control disorders in Parkinson's disease: seeking a roadmap toward a better understanding', *Brain Struct.Funct.*, 216: 289-99.

Claassen, D. O., W. P. van den Wildenberg, K. R. Ridderinkhof, C. K. Jessup, M. B. Harrison, G. F. Wooten, and S. A. Wylie. 2011. 'The risky business of dopamine agonists in Parkinson disease and impulse control disorders', *Behav Neurosci*, 125: 492-500.

Cornelius, J.R., M. Tippmann-Peikert, N.L. Slocumb, C.F. Frerichs, and M.H. Silber. 2010. 'Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study', *Sleep*, 33: 81-87.

Criscuolo, C., G. Volpe, A. De Rosa, A. Varrone, R. Marongiu, P. Mancini, E. Salvatore, B. Dallapiccola, A. Filla, E.M. Valente, and G. De Michele. 2006. 'PINK1 homozygous W437X mutation in a patient with apparent dominant transmission of parkinsonism', *Mov Disord.*, 21: 1265-67.

de Ruiter, M.B., D.J. Veltman, A.E. Goudriaan, J. Oosterlaan, Z. Sjoerds, and Brink W. van den. 2009. 'Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers', *Neuropsychopharmacology*, 34: 1027-38.

Djamshidian, A., A. Jha, S. S. O'Sullivan, L. Silveira-Moriyama, C. Jacobson, P. Brown, A. Lees, and B. B. Averbeck. 2010. 'Risk and learning in impulsive and nonimpulsive patients with Parkinson's disease', *Mov Disord*, 25: 2203-10.

Djamshidian, A., S. S. O'Sullivan, A. Lees, and B. B. Averbeck. 2011. 'Stroop test performance in impulsive and non impulsive patients with Parkinson's disease', *Parkinsonism Relat Disord*, 17: 212-4.

Djamshidian, A., S. S. O'Sullivan, Y. Sanotsky, S. Sharman, Y. Matviyenko, T. Foltynie, R. Michalczuk, I. Aviles-Olmos, L. Fedoryshyn, K. M. Doherty, Y. Filts, M. Selikhova, H. Bowden-Jones, E. Joyce, A. J. Lees, and B. B. Averbeck. 2012. 'Decision making, impulsivity, and addictions: do Parkinson's disease patients jump to conclusions?', *Mov Disord*, 27: 1137-45.

Ephraty, L., O. Porat, D. Israeli, O.S. Cohen, O. Tunkel, S. Yael, Y. Hatano, N. Hattori, and S. Hassin-Baer. 2007. 'Neuropsychiatric and cognitive

features in autosomal-recessive early parkinsonism due to PINK1 mutations', *Mov Disord.*, 22: 566-69.

Evans, A.H., R. Katzenschlager, D. Paviour, J.D. O'Sullivan, S. Appel, A.D. Lawrence, and A.J. Lees. 2004. 'Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome', *Mov Disord.*, 19: 397-405.

Evans, A.H., A.D. Lawrence, J. Potts, L. MacGregor, R. Katzenschlager, K. Shaw, J. Zijlmans, and A.J. Lees. 2006. 'Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease', *J.Neurol Neurosurg.Psychiatry*, 77: 317-21.

Fasano, A., M. Pettorruso, L. Ricciardi, G. Conte, and A.R. Bentivoglio. 2010. 'Punding in Parkinson's disease: the impact of patient's awareness on diagnosis', *Mov Disord.*, 25: 1297-99.

Frank, M.J. 2006. 'Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making', *Neural Netw.*, 19: 1120-36.

Frank, M.J., L.C. Seeberger, and R.C. O'reilly. 2004. 'By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism', *Science*, 306: 1940-43.

Gallagher, D.A., S.S. O'Sullivan, A.H. Evans, A.J. Lees, and A. Schrag. 2007. 'Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series', *Mov Disord.*, 22: 1757-63.

Galpern, W.R., and M. Stacy. 2007. 'Management of impulse control disorders in Parkinson's disease', *Curr.Treat.Options.Neurol.*, 9: 189-97.

Giovannoni, G., J.D. O'Sullivan, K. Turner, A.J. Manson, and A.J. Lees. 2000. 'Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies', *J.Neurol Neurosurg.Psychiatry*, 68: 423-28.

Goudriaan, A.E., J. Oosterlaan, E. de Beurs, and Brink W. van den. 2005. 'Decision making in pathological gambling: a comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls', *Brain Res.Cogn Brain Res.*, 23: 137-51.

Haggard, P., and V. Chambon. 2012. 'Sense of agency', *Curr Biol*, 22: R390-2.

Haggard, P., S. Clark, and J. Kalogeras. 2002. 'Voluntary action and conscious awareness', *Nat.Neurosci.*, 5: 382-85.

- Harding, A.J., E. Stimson, J.M. Henderson, and G.M. Halliday. 2002. 'Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease', *Brain*, 125: 2431-45.
- Hassan, A., J.H. Bower, N. Kumar, J.Y. Matsumoto, R.D. Fealey, K.A. Josephs, and J.E. Ahlskog. 2011. 'Dopamine agonist-triggered pathological behaviors: surveillance in the PD clinic reveals high frequencies', *Parkinsonism.Relat Disord.*, 17: 260-64.
- Hollander, E., M.S. Buchsbaum, M.M. Haznedar, J. Berenguer, H.A. Berlin, W. Chaplin, C.R. Goodman, E.M. LiCalzi, R. Newmark, and S. Pallanti. 2008. 'FDG-PET study in pathological gamblers. 1. Lithium increases orbitofrontal, dorsolateral and cingulate metabolism', *Neuropsychobiology*, 58: 37-47.
- Hughes, A.J., S.E. Daniel, L. Kilford, and A.J. Lees. 1992. 'Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases', *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 55: 181-84.
- Isaias, I.U., C. Siri, R. Cilia, D. De Gaspari, G. Pezzoli, and A. Antonini. 2008. 'The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease', *Mov Disord.*, 23: 411-15.
- Jarbo, K., and T.D. Verstynen. 2015. 'Converging structural and functional connectivity of orbitofrontal, dorsolateral prefrontal, and posterior parietal cortex in the human striatum', *J.Neurosci.*, 35: 3865-78.
- Kapur, S. 2003. 'Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia', *Am J Psychiatry*, 160: 13-23.
- Kenangil, G., S. Ozekmekci, M. Sohtaoglu, and E. Erginoz. 2010. 'Compulsive behaviors in patients with Parkinson's disease', *Neurologist.*, 16: 192-95.
- Kitada, T., S. Asakawa, N. Hattori, H. Matsumine, Y. Yamamura, S. Minoshima, M. Yokochi, Y. Mizuno, and N. Shimizu. 1998. 'Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism', *Nature*, 392: 605-08.
- Kuhn, S., P. Haggard, and M. Brass. 2009. 'Intentional inhibition: how the "veto-area" exerts control', *Hum.Brain Mapp.*, 30: 2834-43.
- Lawrence, A.D., A.H. Evans, and A.J. Lees. 2003. 'Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry?', *Lancet Neurol.*, 2: 595-604.

- Lee, J.Y., J.M. Kim, J.W. Kim, J. Cho, W.Y. Lee, H.J. Kim, and B.S. Jeon. 2010. 'Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease', *Parkinsonism.Relat Disord.*, 16: 202-07.
- Leeman, R.F., and M.N. Potenza. 2011. 'Impulse control disorders in Parkinson's disease: clinical characteristics and implications', *Neuropsychiatry*, 1: 133-47.
- Lejuez, C.W., J.P. Read, C.W. Kahler, J.B. Richards, S.E. Ramsey, G.L. Stuart, D.R. Strong, and R.A. Brown. 2002. 'Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART)', *J.Exp.Psychol.Appl.*, 8: 75-84.
- Lim, S.Y., A.H. Evans, and J.M. Miyasaki. 2008. 'Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review', *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1142: 85-107.
- Marin, R. S., R. C. Biedrzycki, and S. Firinciogullari. 1991. 'Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale', *Psychiatry Res*, 38: 143-62.
- McKeon, A., K.A. Josephs, K.J. Klos, K. Hecksel, J.H. Bower, Bostwick J. Michael, and Ahlskog J. Eric. 2007. 'Unusual compulsive behaviors primarily related to dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy', *Parkinsonism.Relat Disord.*, 13: 516-19.
- Moccia, M., B. Mollenhauer, R. Erro, M. Picillo, R. Palladino, and P. Barone. 2015. 'Non-Motor Correlates of Smoking Habits in de Novo Parkinson's Disease', *J.Parkinsons.Dis.*, 5: 913-24.
- Montague, P.R., S.E. Hyman, and J.D. Cohen. 2004. 'Computational roles for dopamine in behavioural control', *Nature*, 431: 760-67.
- Moore, J. W., and S. S. Obhi. 2012. 'Intentional binding and the sense of agency: a review', *Conscious Cogn*, 21: 546-61.
- Moore, J. W., D. Ruge, D. Wenke, J. Rothwell, and P. Haggard. 2010. 'Disrupting the experience of control in the human brain: pre-supplementary motor area contributes to the sense of agency', *Proc Biol Sci*, 277: 2503-9.
- Moore, J. W., S. A. Schneider, P. Schwingschuh, G. Moretto, K. P. Bhatia, and P. Haggard. 2010. 'Dopaminergic medication boosts action-effect binding in Parkinson's disease', *Neuropsychologia*, 48: 1125-32.
- Nasreddine, Z.S., N.A. Phillips, V. Bedirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J.L. Cummings, and H. Chertkow. 2005. 'The Montreal Cognitive

Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment', *J.Am.Geriatr.Soc.*, 53: 695-99.

Nicoletti, A., P. Pugliese, G. Nicoletti, G. Arabia, G. Annesi, M.D. Mari, P. Lamberti, L. Grasso, R. Marconi, A. Epifanio, L. Morgante, A. Cozzolino, P. Barone, G. Torchia, A. Quattrone, and M. Zappia. 2010. 'Voluptuary habits and clinical subtypes of Parkinson's disease: the FRAGAMP case-control study', *Mov Disord.*, 25: 2387-94.

O'Sullivan, S.S., A.H. Evans, and A.J. Lees. 2007. 'Punding in Parkinson's disease', *Pract.Neurol.*, 7: 397-99.

Obeso, I., L. Wilkinson, and M. Jahanshahi. 2011. 'Levodopa medication does not influence motor inhibition or conflict resolution in a conditional stop-signal task in Parkinson's disease', *Exp Brain Res*, 213: 435-45.

Okai, D., S. Askey-Jones, M. Samuel, S.S. O'Sullivan, K.R. Chaudhuri, A. Martin, J. Mack, R.G. Brown, and A.S. David. 2013. 'Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers', *Neurology*, 80: 792-99.

Park, H.S., S.H. Kim, S.A. Bang, E.J. Yoon, S.S. Cho, and S.E. Kim. 2010. 'Altered regional cerebral glucose metabolism in internet game overusers: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study', *CNS.Spectr.*, 15: 159-66.

Pavese, N., N.L. Khan, C. Scherfler, L. Cohen, D.J. Brooks, N.W. Wood, K.P. Bhatia, N.P. Quinn, A.J. Lees, and P. Piccini. 2009. 'Nigrostriatal dysfunction in homozygous and heterozygous parkin gene carriers: an 18F-dopa PET progression study', *Mov Disord.*, 24: 2260-66.

Pizzagalli, D.A., A.L. Jahn, and J.P. O'Shea. 2005. 'Toward an objective characterization of an anhedonic phenotype: a signal-detection approach', *Biol.Psychiatry*, 57: 319-27.

Pondal, M., C. Marras, J. Miyasaki, E. Moro, M.J. Armstrong, A.P. Strafella, B.B. Shah, S. Fox, L.K. Prashanth, N. Phielipp, and A.E. Lang. 2013. 'Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic', *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 84: 130-35.

Pontieri, F.E., G. Tanda, F. Orzi, and G. Di Chiara. 1996. 'Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs', *Nature*, 382: 255-57.

Postuma, R.B., I. Arnulf, B. Hogl, A. Iranzo, T. Miyamoto, Y. Dauvilliers, W. Oertel, Y.E. Ju, M. Puligheddu, P. Jennum, A. Pelletier, C. Wolfson, S. Leu-Semenescu, B. Frauscher, M. Miyamoto, De Cock Cochen, V, M.M.

- Unger, K. Stiasny-Kolster, M.L. Fantini, and J.Y. Montplaisir. 2012. 'A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study', *Mov Disord.*, 27: 913-16.
- Potenza, M.N. 2008. 'Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings', *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, 363: 3181-89.
- Potenza, M.N., V. Voon, and D. Weintraub. 2007. 'Drug Insight: impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease', *Nat.Clin.Pract.Neurol.*, 3: 664-72.
- Prabhakar, S., M. Vinish, C.P. Das, and A. Anand. 2010. 'Occurrence of PARK2 mutations in a never-smoker population with Parkinson's disease in North India', *Neuroepidemiology*, 35: 152-59.
- Raja, M., and A.R. Bentivoglio. 2012. 'Impulsive and compulsive behaviors during dopamine replacement treatment in Parkinson's Disease and other disorders', *Curr.Drug Saf*, 7: 63-75.
- Rao, H., M. Korczykowski, J. Pluta, A. Hoang, and J.A. Detre. 2008. 'Neural correlates of voluntary and involuntary risk taking in the human brain: an fMRI Study of the Balloon Analog Risk Task (BART)', *Neuroimage*, 42: 902-10.
- Rao, H., E. Mamikonyan, J.A. Detre, A.D. Siderowf, M.B. Stern, M.N. Potenza, and D. Weintraub. 2010. 'Decreased ventral striatal activity with impulse control disorders in Parkinson's disease', *Mov Disord.*, 25: 1660-69.
- Ravina, B., K. Marder, H.H. Fernandez, J.H. Friedman, W. McDonald, D. Murphy, D. Aarsland, D. Babcock, J. Cummings, J. Endicott, S. Factor, W. Galpern, A. Lees, L. Marsh, M. Stacy, K. Gwinn-Hardy, V. Voon, and C. Goetz. 2007. 'Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group', *Mov Disord.*, 22: 1061-68.
- Riba, J., U.M. Kramer, M. Heldmann, S. Richter, and T.F. Munte. 2008. 'Dopamine agonist increases risk taking but blunts reward-related brain activity', *PLoS One*, 3: e2479.
- Ricciardi, L., S. Petrucci, A. Guidubaldi, T. Ialongo, L. Serra, A. Ferraris, B. Spano, M. Bozzali, E.M. Valente, and A.R. Bentivoglio. 2014. 'Phenotypic variability of PINK1 expression: 12 Years' clinical follow-up of two Italian families', *Mov Disord.*, 29: 1561-66.
- Rolls, E.T. 2000. 'The orbitofrontal cortex and reward', *Cereb.Cortex*, 10: 284-94.

- Rossi, M., E. R. Gerschovich, D. de Achaval, S. Perez-Lloret, D. Cerquetti, A. Cammarota, M. Ines Nouzeilles, R. Fahrer, M. Merello, and R. Leiguarda. 2010. 'Decision-making in Parkinson's disease patients with and without pathological gambling', *Eur J Neurol*, 17: 97-102.
- Schel, M. A., D. A. Windhorst, M. W. van der Molen, and E. A. Crone. 2013. 'Developmental change in intentional action and inhibition: a heart rate analysis', *Psychophysiology*, 50: 812-9.
- Sharp, M.E., E. Caccappolo, H. Mejia-Santana, M.X. Tang, L. Rosado, Reilly M. Orbe, D. Ruiz, E.D. Louis, C. Comella, M. Nance, S. Bressman, W.K. Scott, C. Tanner, C. Waters, S. Fahn, L. Cote, B. Ford, M. Rezak, K. Novak, J.H. Friedman, R. Pfeiffer, H. Payami, E. Molho, S.A. Factor, J. Nutt, C. Serrano, M. Arroyo, M.W. Pauciulo, W.C. Nichols, L.N. Clark, R.N. Alcalay, and K.S. Marder. 2015. 'The relationship between obsessive-compulsive symptoms and PARKIN genotype: The CORE-PD study', *Mov Disord.*, 30: 278-83.
- Silveira-Moriyama, L., A.H. Evans, R. Katzenschlager, and A.J. Lees. 2006. 'Punding and dyskinesias', *Mov Disord.*, 21: 2214-17.
- Srivastava, A., M.X. Tang, H. Mejia-Santana, L. Rosado, E.D. Louis, E. Caccappolo, C. Comella, A. Colcher, A. Siderowf, D. Jennings, M. Nance, S. Bressman, W.K. Scott, C. Tanner, S. Mickel, H. Andrews, C. Waters, S. Fahn, L. Cote, S. Frucht, B. Ford, R.N. Alcalay, B. Ross, Reilly M. Orbe, M. Rezak, K. Novak, J.H. Friedman, R.D. Pfeiffer, L. Marsh, B. Hiner, D. Merle, R. Ottman, L.N. Clark, and K. Marder. 2011. 'The relation between depression and parkin genotype: the CORE-PD study', *Parkinsonism.Relat Disord.*, 17: 740-44.
- Tamminga, C.A., and E.J. Nestler. 2006. 'Pathological gambling: focusing on the addiction, not the activity', *Am.J.Psychiatry*, 163: 180-81.
- Thomas, A., L. Bonanni, F. Gambi, A. Di Iorio, and M. Onofri. 2010. 'Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine', *Ann.Neurol.*, 68: 400-04.
- Tomlinson, C.L., R. Stowe, S. Patel, C. Rick, R. Gray, and C.E. Clarke. 2010. 'Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease', *Mov Disord.*, 25: 2649-53.
- Valenca, G.T., P.G. Glass, N.N. Negreiros, M.B. Duarte, L.M. Ventura, M. Mueller, and J. Oliveira-Filho. 2013. 'Past smoking and current dopamine agonist use show an independent and dose-dependent association with impulse control disorders in Parkinson's disease', *Parkinsonism.Relat Disord.*, 19: 698-700.

- van Eimeren, T., B. Ballanger, G. Pellecchia, J.M. Miyasaki, A.E. Lang, and A.P. Strafella. 2009. 'Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: a trigger for pathological gambling in Parkinson's disease?', *Neuropsychopharmacology*, 34: 2758-66.
- Varrone, A., M.T. Pellecchia, M. Amboni, V. Sansone, E. Salvatore, D. Ghezzi, B. Garavaglia, A. Brice, A. Brunetti, V. Bonavita, G. De Michele, M. Salvatore, S. Pappata, and P. Barone. 2004. 'Imaging of dopaminergic dysfunction with [123I]FP-CIT SPECT in early-onset parkin disease', *Neurology*, 63: 2097-103.
- Volkow, N.D., J.S. Fowler, G.J. Wang, R. Baler, and F. Telang. 2009. 'Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction', *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1: 3-8.
- Voon, V., A.R. Mehta, and M. Hallett. 2011. 'Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances', *Curr.Opin.Neurol.*, 24: 324-30.
- Voon, V., B. Reynolds, C. Brezing, C. Gallea, M. Skaljic, V. Ekanayake, H. Fernandez, M. N. Potenza, R. J. Dolan, and M. Hallett. 2010. 'Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors', *Psychopharmacology (Berl)*, 207: 645-59.
- Voon, V., M. Sohr, A.E. Lang, M.N. Potenza, A.D. Siderowf, J. Whetteckey, D. Weintraub, G.R. Wunderlich, and M. Stacy. 2011. 'Impulse control disorders in parkinson disease: A multicenter case-control study', *Ann.Neurol.*
- Vriend, C., T. Pattij, Y.D. Van der Werf, P. Voorn, J. Booij, S. Rutten, H.W. Berendse, and O.A. Van den Heuvel. 2014. 'Depression and impulse control disorders in Parkinson's disease: two sides of the same coin?', *Neurosci.Biobehav.Rev.*, 38: 60-71.
- Weintraub, D. 2008. 'Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease', *Ann.Neurol.*, 64 Suppl 2: S93-100.
- . 2009. 'Impulse control disorders in Parkinson's disease: prevalence and possible risk factors', *Parkinsonism.Relat Disord.*, 15 Suppl 3: S110-S13.
- Weintraub, D., and D.J. Burn. 2011. 'Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder', *Mov Disord.*, 26: 1022-31.
- Weintraub, D., A. S. David, A. H. Evans, J. E. Grant, and M. Stacy. 2015. 'Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease', *Mov Disord*, 30: 121-7.

- Weintraub, D., S. Hoops, J.A. Shea, K.E. Lyons, R. Pahwa, E.D. Driver-Dunkley, C.H. Adler, M.N. Potenza, J. Miyasaki, A.D. Siderowf, J.E. Duda, H.I. Hurtig, A. Colcher, S.S. Horn, M.B. Stern, and V. Voon. 2009. 'Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease', *Mov Disord.*, 24: 1461-67.
- Weintraub, D., J. Koester, M.N. Potenza, A.D. Siderowf, M. Stacy, V. Voon, J. Whetteckey, G.R. Wunderlich, and A.E. Lang. 2010. 'Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients', *Arch.Neurol.*, 67: 589-95.
- Weintraub, D., E. Mamikonyan, K. Papay, J.A. Shea, S.X. Xie, and A. Siderowf. 2012. 'Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale', *Mov Disord.*, 27: 242-47.
- Weintraub, D., K. Papay, and A. Siderowf. 2013. 'Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study', *Neurology*, 80: 176-80.
- Weintraub, D., A.D. Siderowf, M.N. Potenza, J. Goveas, K.H. Morales, J.E. Duda, P.J. Moberg, and M.B. Stern. 2006. 'Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease', *Arch.Neurol.*, 63: 969-73.
- Weintraub, D., M. Sohr, M.N. Potenza, A.D. Siderowf, M. Stacy, V. Voon, J. Whetteckey, G.R. Wunderlich, and A.E. Lang. 2010. 'Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study', *Ann.Neurol.*, 68: 963-68.
- Winder-Rhodes, S.E., J.R. Evans, M. Ban, S.L. Mason, C.H. Williams-Gray, T. Foltynie, R. Duran, N.E. Mencacci, S.J. Sawcer, and R.A. Barker. 2013. 'Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort', *Brain*, 136: 392-99.
- Wolpe, N., J. W. Moore, C. L. Rae, T. Rittman, E. Altena, P. Haggard, and J. B. Rowe. 2014. 'The medial frontal-prefrontal network for altered awareness and control of action in corticobasal syndrome', *Brain*, 137: 208-20.
- Yacubian, J., J. Glascher, K. Schroeder, T. Sommer, D.F. Braus, and C. Buchel. 2006. 'Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain', *J.Neurosci.*, 26: 9530-37.