

EPIDEMIOLOGIA DEI PARKINSONISMI

Nicola Vanacore*, Letterio Morgante**

* *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità-*

** *Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico Universitario, Università di Messina.*

INTRODUZIONE

L'epidemiologia è quella disciplina scientifica che ha lo scopo di valutare lo stato di salute e di malattia di una popolazione o di un gruppo di individui adottando una metodologia di tipo osservazionale. Nel suo ambito l'epidemiologia descrittiva si propone di stimare la distribuzione di una malattia in una definita popolazione mediante l'uso di tre indicatori (incidenza, prevalenza e mortalità), mentre l'epidemiologia analitica ha lo scopo di individuare le caratteristiche individuali e le esposizioni ambientali che predispongono o proteggono nei confronti della malattia oggetto di studio. L'identificazione e la valutazione di ogni fattore si ottiene mediante il confronto con una popolazione di controllo che includa soggetti sani o non affetti dalla patologia in studio con caratteristiche identiche o simili ai pazienti. Gli studi analitici comprendono: studi caso-controllo di tipo retrospettivo e studi prospettici di coorte. Negli ultimi due decenni si è andata sempre più diffondendo un'epidemiologia definita clinica che, al di là del suo prevalente campo di applicazione, i trial clinici randomizzati, ha come ulteriore oggetto di studio, la storia naturale della malattia. La patologia in altri termini viene monitorata in tutte le sue fasi (iniziale, intermedia e finale) nello specifico contesto socio-culturale in cui si manifesta. Questo approccio consente soprattutto di esplicitare, e quindi controllare, ogni possibile fonte di variabilità del fenomeno osservato. Gli studi di concordanza tra due soggetti nella somministrazione di una scala motoria o nell'adozione di uno schema diagnostico sono solo alcuni esempi dell'applicazione dell'epidemiologia clinica, così come i fondamentali ed ancor più rari studi di concordanza tra la diagnosi clinica e quella anatomo-patologica di una malattia.

Le sindromi parkinsoniane costituiscono un vasto capitolo della moderna nosologia neurologica. Si distinguono forme primarie (malattia di Parkinson, atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione cortico-basale, demenza a corpi di Lewy), secondarie (parkinsonismi cosiddetti vascolari, infettivi, post-infettivi, post-traumatici e da agenti non convenzionali, da tossici ambientali, iatrogeni, metabolici) e forme di parkinsonismo associate a malattie ereditarie del sistema nervoso centrale (morbo di Wilson, variante di Westphal della corea di Huntington, malattia di Hallervorden Spatz) (Koller e Hubble, 1992; Granieri, 1990).

In questo ambito prenderemo in considerazione solo alcune forme di parkinsonismo (malattia di Parkinson, Atrofia multisistemica, Paralisi Sopranucleare Progressiva) per le quali vi sono le maggiori evidenze di tipo epidemiologico. Infine verranno considerate due patologie come la distonia ed il tremore essenziale che possono presentare una sovrapposizione clinica con alcune forme di parkinsonismi.

EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA

Malattia di Parkinson (MP)

La MP è una malattia degenerativa del sistema nervoso centrale relativamente frequente nell'età adulta. Una corretta metodologia di indagine, progettata per l'esecuzione di uno studio descrittivo di questa patologia, deve necessariamente tenere in considerazione una serie di problematiche che sono essenzialmente correlate all'influenza di tre variabili: a) la completezza nella identificazione dei casi b) il grado di accuratezza diagnostica c) la standardizzazione dei tassi.

Per la identificazione dei casi di parkinsonismo la maggior parte degli studi epidemiologici hanno utilizzato metodologie con approccio di tipo indiretto che prevedevano la consultazione degli archivi ospedalieri, dei neurologi, dei medici di famiglia e delle farmacie (Broman, 1963; Kessler 1972; Jenkins, 1966; Barbeau e Roy, 1985; Chiò e coll, 1998). Tali metodologie, tuttavia, provocano una sottostima dei tassi, perchè, in genere, tra l'esordio della sintomatologia clinica e la diagnosi trascorrono in media due anni e, pertanto, i pazienti che non hanno ancora consultato il medico di famiglia o il neurologo o che non si sono rivolti a strutture ospedaliere o che non hanno ancora utilizzato farmaci antiparkinson non sarebbero identificati. Per tale ragione negli ultimi venti anni si sono sviluppati studi descrittivi che hanno utilizzato la metodologia del porta a porta (Schoenberg e coll, 1985; Li e coll, 1985; Bharucha e coll 1988; Morgante e coll, 1992). Questo tipo di indagine permette un approccio diretto con tutta la popolazione oggetto di indagine e pertanto un più completo accertamento dei casi, anche di quelli, in fase iniziale, che ancora non sono stati diagnosticati.

Relativamente al grado di accuratezza diagnostica, non esistendo allo stato attuale un test diagnostico sensibile e specifico per la diagnosi di MP, la diagnosi è formulata sulla base di criteri diagnostici predefiniti. La maggior parte degli studi hanno utilizzato i criteri diagnostici previsti da Schoenberg e coll. (1985) che fondano la diagnosi di parkinsonismo tenendo in considerazione 4 sintomi cosiddetti cardinali: tremore a riposo, bradicinesia, rigidità, instabilità posturale. La diversa applicazione di questo criterio può, tuttavia, provocare differenze sostanziali nelle stime di prevalenza. Infatti alcuni autori hanno valutato l'impatto dei diversi sintomi cardinali per la diagnosi di MP sulle stime di prevalenza della malattia (de Rijk e coll. 1997). Ciò è stato possibile in quanto si disponeva dei dati clinici di ogni singolo paziente incluso nei tre studi condotti nelle aree di Junin (Argentina), Rotterdam e in tre comuni siciliani. Dopo aver effettuato un confronto fra diverse modalità di calcolo dei tassi, gli autori suggerivano, che la diagnosi di MP in studi di popolazione si debba basare sulla presenza di almeno due dei tre segni clinici (tremore a riposo, bradicinesia, rigidità) ed in assenza di altre cause apparenti di parkinsonismo.

L'ultima variabile responsabile di bias nei risultati degli studi epidemiologici descrittivi sulla MP è rappresentata dalla struttura della popolazione oggetto di indagine. La MP abitualmente insorge sopra i 40 anni di età, pertanto, per confrontare i tassi ottenuti in aree geografiche differenti da un punto di vista socio-economico e con diverse speranze di vita, è necessario standardizzare i tassi verso una comune popolazione di riferimento.

Prevalenza

La prevalenza esprime il numero di casi affetti da una definita patologia nell'ambito di una popolazione oggetto di indagine in un determinato giorno dell'anno. I tassi crudi di prevalenza della MP nelle varie popolazioni esaminate risultano estremamente variabili con differenze anche di 10 volte tra i tassi più bassi ed i tassi più alti, variando tra 31.4 (Ashok e coll,1986) e 328 (Bharucha e coll, 1988) /100.000 abitanti. I tassi standardizzati risultano tra 56-234/100.000 abitanti. Anche in Italia è riportata una estrema variabilità di risultati con prevalenze crude tra 65,6 (Rosati e coll,1980) e 185 (D'Alessandro e coll, 1987) per gli studi che hanno utilizzato metodologie indirette e 257/ 100.000 abitanti (Morgante e coll,1992) nell'unico studio porta a porta effettuato in Sicilia . In particolare le prevalenze risultano nettamente inferiori in Asia (Li e coll,1985; Harada e coll, 1983), in Africa (Hashok e coll,1980; Schoenberg e coll, 1988) ed in Sardegna (Rosati e coll, 1980). Il confronto, fra gli studi, tuttavia non è agevole, per la differente struttura delle popolazioni, per i diversi approcci di rilevamento e per i differenti criteri diagnostici utilizzati. Pochi studi hanno utilizzato la metodologia di indagine di tipo porta a porta, che consente di ottenere informazioni epidemiologiche dirette e complete, con pochi rischi di distorsione da selezione. In questo ambito si inserisce lo studio citato precedentemente ed effettuato in tre comunità siciliane (Terrasini, Riposto e Santa Teresa di Riva) in 2 successive fasi di indagini. In questa ricerca, il tasso crudo di prevalenza è risultato pari a 257 per 100.000 abitanti. I tassi di prevalenza che aumentavano progressivamente con l'aumentare dell'età non evidenziavano differenze significative di prevalenza tra i 2 sessi (fig 1 Morgante e coll 1992). Le prevalenze ottenute in questo studio sono nettamente superiori a quelle riportate precedentemente in Italia; l'interpretazione di tale risultato è correlato al particolare approccio metodologico utilizzato che ha permesso di identificare quasi il 35% di casi di nuova diagnosi che sicuramente sarebbero sfuggiti ad un'indagine epidemiologica fondata su metodologie di rilevamento di tipo indiretto (fig 2 e fig 3, Morgante e coll 1992). Questo conferma che gli studi porta a porta consentono di individuare la quasi totalità dei casi presenti in un dato momento sul territorio anche se, d'altra parte, sono molto impegnativi e costosi. Per ovviare a queste difficoltà si è cercato di stimare la frequenza della MP con altre modalità come l'uso delle prescrizioni mediche, in quanto, entro certi limiti, la levodopa può essere considerata un farmaco "tracciante" della malattia. Con questo approccio è stato condotto uno studio di prevalenza nella provincia di Roma con una metodologia di rilevamento dei casi basata sull'uso dei farmaci antiparkinson e validata con i dati clinici di uno dei principali centri di cura della malattia presenti sul territorio (Menniti-Ippolito e coll., 1995). Questa metodologia ha consentito di individuare al mese di novembre 1990 ben 6572 casi pari ad una stima di prevalenza dei parkinsonismi di 173,5 casi per 100.000 abitanti (Menniti-Ippolito e coll., 1995). L'analisi delle prevalenze specifiche per età, estrapolate dagli studi effettuati, consente di concludere che la MP è nettamente prevalente nelle classi di età superiori ai 60 anni, mentre i tassi specifici per sesso mostrano una lieve prevalenza negli uomini; la durata media di malattia risulta di circa 14-15 anni (Graham e Sagar, 1999). In conclusione in Italia sulla base degli studi epidemiologici più accurati e considerando la popolazione residente all'ultimo censimento, possiamo stimare circa 170.000 casi prevalenti.

Incidenza

L'incidenza esprime il numero di nuovi casi che si verificano nell'arco di una determinata unità di tempo e in una determinata popolazione. Di solito si utilizza come unità di tempo la durata di un intero anno per cui

l'incidenza viene indicata come il numero di pazienti che vengono diagnosticati in quel determinato anno. Per la MP, a differenza di altre patologie il cui esordio può essere collocato con precisione in un determinato momento, si impone di considerare il giorno di incidenza con quello in cui viene posta la diagnosi clinica. Ciò è comprensibile se si fa riferimento all'esordio subdolo e sfuggente che tipicamente caratterizza la patologia in oggetto. Infatti, spesso, tra l'esordio della sintomatologia e la diagnosi clinica vi è un intervallo di tempo variabile tra 6 e 18 mesi. Anche per questo gli studi di incidenza sono meno numerosi rispetto a quelli di prevalenza e sono stati prevalentemente effettuati in paesi industrializzati con tassi crudi variabili tra 4,9 (Rosati e coll,1980) e 23,8 (Rajput e coll,1984) /100.000 abitanti. I tassi standardizzati di incidenza oscillano, invece, tra 1,9 e 22,1 casi per 100.000 abitanti. Anche in questo caso, come per gli studi di prevalenza, la notevole differenza tra il valore più alto e quello più basso può dipendere dalla differente struttura della popolazione, dalle differenti metodologie (criteri diagnostici; fonte di arruolamento dei casi: popolazione, archivi dei medici di famiglia, archivi ospedalieri etc.) utilizzate. In Italia, nella provincia di Ferrara, è stato osservato che la MP ha avuto un andamento costante nel periodo 1967-1987 con un tasso di incidenza annuo pari a 10 casi per 100.000 abitanti, senza nessuna differenza tra i sessi e con una età media di insorgenza della malattia pari a 62,6 anni (Granieri e coll., 1991).

I tassi di incidenza sono bassi prima dei 50 anni e raggiungono valori più elevati nelle classi di età tra 70 e 79 anni. I casi di parkinsonismo giovanile sono rappresentati tra 1% (Kurland, 1958) e 18,5% (Narabayashi e coll, 1987). Negli ultimi 60 anni i tassi di incidenza si sono mantenuti praticamente stabili.

Mortalità e sopravvivenza

Così come per il tasso di incidenza anche per quello di mortalità è sempre opportuno considerare i dati con il beneficio dell'inventario in quanto rappresenta, sicuramente, l'indicatore meno accurato. Infatti mentre da un lato la mortalità per una malattia è l'informazione che viene raccolta di routine dagli istituti nazionali di statistica di ogni paese, e quindi facilmente disponibile e di notevole vantaggio, nel caso della MP si osserva che l'accuratezza nella compilazione dei certificati di morte è decisamente bassa. In questa maniera solo per una piccola percentuale di casi di MP questa causa viene riportata correttamente nei certificati di morte come causa iniziale. Negli Stati Uniti è stato condotto uno studio su 155 casi di MP e si è visto che solo per il 63,9% di questi la MP era riportata sul certificato di morte come una delle quattro cause (iniziale, intermedia, finale o associata)(Paulson e Gill, 1995). I tassi di mortalità devono quindi essere utilizzati con estrema cautela e devono costituire solo un primo tentativo di monitoraggio della malattia sul territorio e nel tempo. In Italia, ad esempio, è stato osservato nel periodo 1969-1987, un gradiente tra le regioni del nord-ovest e quelle del nord-est. In particolare il Piemonte e la Liguria presentavano un tasso di mortalità medio di 6,54 e 6,86 casi per 100.000 ab. rispetto ai 4,34 del Friuli ed ai 4,46 del Veneto (Vanacore e coll., 1992). Sarebbe opportuno quindi condurre studi di prevalenza ed incidenza in queste aree per verificare se queste differenze sono reali o sono frutto di artefatti derivanti dall'uso dell'indicatore. Una ricerca condotta negli USA ha messo in evidenza un'associazione significativa tra i tassi di mortalità per parkinsonismi negli anni 1986-1988 e la presenza di industrie chimiche al censimento del 1988 (Rybicki e coll., 1993). In realtà questo studio ecologico non tiene conto di un probabile periodo di latenza tra l'esposizione al fattore esogeno e l'insorgenza dei parkinsonismi, l'unico studio condotto adottando questo schema non ha mostrato nessuna associazione tra il consumo di pesticidi negli anni 1969-1971 ed i tassi di mortalità per parkinsonismi negli anni 1985-1987 nelle regioni italiane (Vanacore e coll., 1993).

Molto più significativi, rispetto agli studi che valutano esclusivamente i tassi di mortalità, sono gli studi progettati per valutare la speranza di vita dei soggetti affetti da MP. In era pre-dopa, alcuni studi clinici riportavano una ridotta sopravvivenza nei soggetti affetti da MP rispetto alla popolazione generale (Hoehn e Yahr, 1967; Nobrega e coll, 1969). In particolare lo studio di Hoehn e Yahr del 1967 evidenziava un rischio relativo di morte 3 volte superiore nei soggetti parkinsoniani rispetto alla popolazione generale.

Dopo l'introduzione della L-dopa e fino alla metà degli anni '80, invece, si è assistito ad una inversione di tendenza con numerosi studi clinici che riportavano una sopravvivenza sovrapponibile alla popolazione generale (Zumstein e coll, 1976; Diamond & Markham, 1978; Joseph e coll, 1978; Rinne e coll, 1980; Hoehn, 1987). Un solo studio (Curtis e coll, 1984), invece riportava una ridotta sopravvivenza nei parkinsoniani rispetto alla popolazione generale.

Dopo tale epoca, negli anni più recenti, gli studi di popolazione (Ebmeir e coll, 1990; Ben-Shlomo e coll, 1995; Morens e coll, 1996; Louis e coll, 1997), che hanno un migliore grado di accuratezza, ribadivano una ridotta sopravvivenza nei parkinsoniani rispetto alla popolazione generale ad eccezione dello studio di Rajput che evidenziava una sopravvivenza sovrapponibile rispetto alla popolazione generale. La maggior parte di tali studi, comunque, hanno valutato unicamente la mortalità a breve termine con follow-up che non superavano gli 8 anni. In un recente studio di popolazione (Morgante e coll, 2000) progettato con lo scopo di valutare la sopravvivenza in una coorte di pazienti identificati in un precedente studio di prevalenza (Morgante e coll, 1992), rispetto ad un gruppo di controllo randomizzato nell'ambito della stessa popolazione, è stato riscontrato un rischio di morte più elevato (2,3 IC95% 1,60-3,39) e una sopravvivenza significativamente ridotta (fig 4 Morgante e coll. 2000). All'analisi univariata una età più avanzata al giorno di prevalenza, un più elevato stadio di malattia secondo Hoehn e Yahr e l'assenza di trattamento con L-dopa erano associati ad una minore sopravvivenza. L'analisi multivariata confermava l'associazione tra una minore sopravvivenza nei pazienti parkinsoniani ed una maggiore età al giorno di prevalenza. L'analisi unidirezionale della varianza indicava un effetto diverso della terapia con L-dopa secondo l'età del paziente nella direzione che quelli che iniziavano un trattamento con L-dopa nelle età più giovanili dimostravano una migliore sopravvivenza. In un'ultima ricerca effettuata, in Svezia (Fall e coll, 2003), con un disegno di studio analogo a quello effettuato in Sicilia, è stato riscontrato un rischio relativo di morte lievemente più elevato rispetto alla popolazione di controllo (1,6 IC 95% 1,3-1,8). L'età media alla morte risultava pari a 81,9 anni nei casi e 82,9 anni nei controlli. Questo studio, effettuato su casi identificati nel 1989, conferma, indirettamente, l'effetto positivo della L-dopa sulla sopravvivenza

Atrofia Multisistemica (MSA)

Gli studi clinici patologici di pazienti diagnosticati come affetti da MP suggeriscono che l'Atrofia multisistemica è probabilmente sottostimata. L'applicazione di criteri diagnostici predefiniti (Gilman e coll, 1999) potrebbero migliorare l'accuratezza degli studi di epidemiologia descrittiva che riguardano questa patologia. Sono pochissimi, allo stato attuale, gli studi pubblicati. I tassi di prevalenza standardizzati indicano 4-5 casi per 100.000 abitanti; nella fascia d'età > 55 anni si osservano 17-29 casi per 100.000 abitanti (Schrag e coll., 1999; Chio e coll., 1998, de Rijk e coll., 1995). In Italia si può stimare un numero di 4900 casi

prevalenti concentrato per l'81,5 % nella fascia d'età 60-79 anni ed appena il 9,8% e l'8,7% in quelle rispettivamente 50-59 e > 80 anni (Vanacore e coll., 2001).

Il tasso di incidenza è pari a 0,6 nuovi casi per 100.000 abitanti l'anno ; se si considera la fascia d'età > 50 anni la stima è pari a 3 casi per 100.000 abitanti (Bower e coll., 1997).

La malattia si presenta più frequentemente nel sesso maschile (1,3:1) ed ha una età media di insorgenza di circa 54 anni ed una durata media di 7-9 anni (Wenning e coll., 1997; Bower e coll., 1997).

Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP)

Le stesse considerazioni di carattere metodologico espresse per la MSA valgono anche per la paralisi sopranucleare progressiva.

I tassi di prevalenza variano tra 1,3 e 4,9 casi, nella fascia d'età > 55 anni si osservano 14-25 casi per 100.000 abitanti (Schrage e coll., 1999; Golbe e coll., 1988; Bower e coll., 1997). In Italia si possono stimare un numero di casi prevalenti pari a 5100 soggetti di cui il 62% nella classe d'età 60-79, il 12% in quella 50-59 ed il 26% in quella > 80 anni. La PSP si presenta ugualmente nei due sessi, i casi hanno una età media di insorgenza compresa tra i 60 ed i 66 anni ed una durata media di circa 5-6 anni (Nath e Burn, 2000).

I tassi di incidenza oscillano tra 0,3 e 1,1 nuovi casi per 100.000 abitanti pari a circa 5,3 nuovi casi per 100.000 abitanti nella fascia d'età > 50 anni (Rajput e coll., 1984; Bower e coll., 1997)

Tremore Essenziale (TE)

Sebbene il tremore essenziale sia considerato il disordine del movimento maggiormente prevalente, tuttavia nella valutazione dei vari studi descrittivi correlati a questa patologia, non si possono trascurare tutta una serie di problemi di ordine metodologico che possono provocare bias nelle stime dei tassi. In particolare l'enorme variabilità nei risultati dei vari studi epidemologici riflettono le notevoli differenze riscontrate nella definizione della diagnosi di TE. Infatti il TE è simile al tremore fisiologico presente in tutte le persone. Ne differisce, fondamentalemente, per l'ampiezza e la distinzione tra persone normali e persone con lieve TE è abbastanza difficile. Inoltre il tremore si può associare con altre malattie neurologiche o può accompagnare altre condizioni patologiche non neurologiche (neuropatia diabetica, terapia con litio, tireotossicosi, ansia, sospensione da alcool, sospensione da benzodiazepine). Infine essendo il tremore essenziale difficilmente disabilitante, gli studi descrittivi che riguardano tale patologia producono, in genere, dati sottostimati.

I tassi di prevalenza osservati nel periodo 1976-1995 variano tra 800 e 20.000 casi per 100.000 abitanti (Louis e coll., 1998). Questa ampissima variabilità è dovuta a diversi fattori: a) l'adozione di diversi criteri clinici che includono o meno il tremore d'azione o solo il tremore posturale; b) l'arruolamento in alcuni studi di soli casi che presentano una storia familiare di tremore essenziale (si ritiene che circa il 30-50% dei casi ha una familiarità per tremori) ed una lunga durata del tremore; c) la variabilità dell'età dei casi inclusi nello studio che influisce sulle stime. Il tremore essenziale, infatti, aumenta notevolmente nelle classi d'età più avanzate; d) le differenze fra i gruppi etnici. E' stata osservata una maggiore frequenza nella razza bianca rispetto a quella nera; e) l'accesso alle strutture sanitarie. La gran parte dei casi con TE hanno un grado di malattia lieve tale da non richiedere l'intervento medico. Si stima che appena l'11% dei casi con TE contatta una struttura sanitaria per la diagnosi, ciò significa che esistono differenze notevolissime tra uno studio di popolazione ed uno ospedaliero (Louis e coll., 1998).

In un recente studio di prevalenza del TE di tipo porta a porta effettuato in 3 comunità della Spagna centrale (Benito-Leon e coll,2003) su residenti di età superiore ai 64 anni con una popolazione oggetto di indagine di 5728 soggetti la prevalenza di TE era 4800 per 100.000.

Anche in Italia è stato effettuato, in precedenza, uno studio di tipo porta a porta nel comune siciliano di Terrasini con un tasso di prevalenza per TE pari a 405.1 casi per 100.000 abitanti. Nella classe d'età > 40 anni il tasso era pari a circa 1075 casi per 100.000 abitanti (Salemi e coll., 1994).

Per questa patologia non esistono stime sui tassi di incidenza molto probabilmente perché è difficile risalire ad un'età di inizio della malattia in maniera retrospettiva ed i pochi studi di popolazione condotti non sono in grado di fornire questa informazione.

Distonia

Per una più corretta valutazione degli studi epidemiologici le forme di distonia primaria saranno considerate in relazione all'età di esordio. Da una parte distingueremo la distonia con esordio precoce, in genere ad un arto e con successiva tendenza a generalizzare, e la distonia con esordio in età adulta con una distribuzione prevalentemente focale. A quest'ultimo tipo di distonia appartengono la distonia cervicale, la distonia oro-mandibolare, il blefarospasmo, la distonia laringea e la distonia del braccio.

L'epidemiologia descrittiva delle distonie è notevolmente limitata dalla mancanza di tests diagnostici specifici o di markers biologici. Inoltre l'espressività clinica di queste condizioni è notevolmente variabile ed una fetta non trascurabile di pazienti non giungono, come per il tremore essenziale, all'attenzione del neurologo o del neuropediatra. Per questo è comprensibile come il numero di studi epidemiologici che riguardano tale patologia sia estremamente esiguo e come il confronto tra i diversi studi epidemiologici sia problematico in rapporto a problemi di carattere metodologico correlati all'accertamento dei casi e all'accuratezza diagnostica. I pochi studi di prevalenza sulla distonia primaria dimostrano tassi di prevalenza variabili tra 3 (Castelon-Konkiewitz e coll., 2002) e 50 (Rish e coll,1995) casi per milione, per la distonia ad esordio precoce e tra 30 (Li e coll, 1985) e 7320 (Muller e coll, 2003) casi per milione, per la distonia ad esordio tardivo. In un recente studio italiano è stata evidenziata una prevalenza per blefarospasmo di 133 casi per milione (De Fazio e coll, 2001), otto volte più alto del tasso evidenziato per la stessa patologia negli Stati Uniti. Questa enorme variabilità dipende in gran parte dai su riferiti problemi di ordine metodologico correlati oltre che alla differente modalità di rilevamento dei casi e all'applicazione di diversi criteri diagnostici anche alle differenze etniche e strutturali delle diverse popolazioni indagate. Relativamente agli studi di incidenza, un tasso di incidenza per distonia cervicale pari a 1,2 nuovi casi per 100.000 abitanti è stato osservato a Rochester negli Stati Uniti nel periodo 1960-1979 con una maggiore frequenza nelle donne (3,6:1)(Claypool e coll., 1995). Questa maggiore prevalenza nelle donne della distonia cervicale è stata confermata in uno studio condotto a Londra. In questa stessa rilevazione epidemiologica si è visto anche una maggiore frequenza di distonie craniche nelle donne (1,9:1) e del crampo dello scrivano negli uomini (2:1)(Soland e coll., 1996). Queste differenze potrebbero avere un significato eziologico.

Uno dei principali fini dell'epidemiologia descrittiva è quello di individuare un *cluster* della malattia; in letteratura sono segnalate due località in cui due patologie neurodegenerative si presentano con elevatissima frequenza. Nell'isola di Guam, nell'arcipelago delle Marianne, a partire dagli anni 50 fino al 1980 una patologia con caratteristiche cliniche di demenza-parkinsonismo-sclerosi laterale amiotrofica si è manifestata nella popolazione aborigena dei Chamorro con un tasso di incidenza annuale compreso tra 20 e 70 casi per 100.000 abitanti (Lilienfeld e coll., 1994). Attualmente si discute se questa patologia, definita "complesso di Guam", sia ancora così diffusa nella popolazione dei Chamorro o abbia raggiunto una frequenza pari a quella degli altri gruppi etnici (Lilienfeld e coll., 1994).

Nelle Antille francesi, ed in particolare nell'isola di Guadalupa, è stata osservata, presso l'unica clinica neurologica presente, una serie di 83 casi di parkinsonismo nell'arco di due anni. Di questi solo 22 avevano una diagnosi di MP, 31 invece di PSP e 30 di una forma di parkinsonismo atipico non classificabile secondo gli attuali criteri diagnostici. Questa composizione della casistica è completamente anomala nel panorama epidemiologico e fa ritenere che sia probabile che ci si trovi di fronte ad un cluster di parkinsonismi atipici (Caparros-Lefebvre e coll., 1999).

Le ipotesi più accreditate che sono state formulate sia per il complesso di Guam che per il cluster di Guadalupa riguardano l'esposizione a neurotossine ambientali di natura alimentare (beta-N-metilamino-L-alanina e benzil-tetra-idroisoquinoilina) presenti rispettivamente nel seme della *cycas circinalis* ed in una famiglia di erbe, le Annonacee, da cui si estrae il tè (Lilienfeld e coll., 1994 ;Caparros-Lefebvre e coll., 1999).

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA

Malattia di Parkinson (MP)

Gli studi epidemiologici caso-controllo condotti negli ultimi venti anni sulla MP hanno permesso di identificare fondamentalmente due fattori di rischio (familiarità per MP ed esposizione occupazionale a pesticidi) e due fattori protettivi (esposizione a fumo di sigaretta e consumo di caffè) associati all'insorgenza della malattia.

Fin dagli studi condotti a partire dagli anni '50 si è stimato che circa il 20-30% dei casi di MP presentava almeno un altro caso in famiglia (Mjones, 1949). E' stato calcolato che la familiarità per MP è circa 3-4 volte superiore nei casi di MP rispetto alla popolazione generale. Bisogna sottolineare che un'aggregazione familiare non indica necessariamente un'aggregazione genetica, in quanto l'azione dei fattori ambientali potrebbe essere maggiormente concentrata in alcune famiglie che nella popolazione generale. Una sintesi degli studi condotti su questo tema è riportata nella tabella 1.

La fonte di questa variabilità risiede probabilmente nella selezione dei casi e dei controlli, nella identificazione di un caso familiare affetto da MP (riferito dal soggetto incluso nello studio, visitato direttamente da un autore dello studio, o incluso sulla base di un'esauriente documentazione clinica) ed in possibili fattori di distorsione connessi alla differente numerosità delle famiglie dei soggetti arruolati nello studio ed alla possibilità che i componenti delle stesse raggiungessero le fasce d'età maggiormente a rischio di insorgenza della malattia. Ad ogni modo gli studi sulla familiarità della MP sono senza dubbio alla base della esplosione degli studi genetici, verificatosi negli ultimi sette anni. Questi ultimi hanno portato all'identificazione di cinque geni (alfa-synucleina, parkina, ubiquitina idrolasi carbossi-terminale-L1, DJ-1, Pink1) e quattro loci (cromosomi 2p13, 4p15, 12p11, 1p36) responsabili di alcune forme di malattia di

Parkinson trasmissibili in modo mendeliano sia di tipo familiare che sporadico-giovanile (Polymeropoulos e coll., 1997; Kitada e coll., 1998; Leroy e coll., 1998; Gasser e coll., 1998; Farrer e coll., 1999, Lucking e coll., 2000, Funayama e coll., 2003; Hampshire e coll., 2001; Bonifati e coll., 2003; Valente e coll., 2004).

L'epidemia di parkinsonismi osservata agli inizi degli ottanta in una comunità di tossicodipendenti californiani ha permesso di identificare la più potente tossina parkinsonigena attualmente conosciuta, l'MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina). Questa sostanza, prodotta in laboratorio, era presente come contaminante nelle dosi di eroina vendute per alcuni mesi in California, ed ha una somiglianza strutturale con uno dei più diffusi erbicidi, il paraquat (Langston e coll., 1983). Questa osservazione ha spinto i ricercatori ad indagare il ruolo dell'esposizione occupazionale a pesticidi nell'eziopatogenesi della MP.

A partire dal 1981 sono stati condotti fino ad oggi numerosi studi caso-controllo (tabella 2). La maggior parte di quelli effettuati negli ultimi cinque anni raggiungono un buon standard di qualità e mostrano una associazione statisticamente significativa tra l'esposizione a pesticidi e l'insorgenza della malattia. La variabilità di questa associazione, comunque, può essere attribuita alla selezione dei casi e dei controlli, alla numerosità del campione, alla valutazione dell'esposizione (tipo di questionario utilizzato, uso di matrici esposizioni-occupazioni, attribuzione dell'esposizione da parte di un igienista ecc..) al tipo di analisi statistica effettuata, al controllo di possibili fattori confondenti (sexo, età, fumo di sigaretta). Nonostante questa mole di dati, non si è ancora riusciti a dimostrare un nesso causale con qualche composto chimico presente nella categoria dei pesticidi; è comunque importante sottolineare che questa associazione sembra abbastanza riproducibile poiché è stata osservata da autori diversi in tempi e luoghi differenti.

Una recente meta-analisi degli studi caso-controllo ha stimato, nei soggetti esposti professionalmente a pesticidi rispetto ai non esposti, un rischio di circa due volte nell'insorgenza della malattia di Parkinson (OR = 1,94, IC95% 1,49-2,53) (Priyadarshi e coll., 2000). Un rischio più elevato per gli uomini esposti professionalmente a pesticidi è stato invece stimato nell'ambito di uno studio di coorte condotto su 1507 soggetti (RR = 5,63, IC95% 1,47-21,58)(Baldi e coll., 2003).

Un altro contributo che l'epidemiologia ha fornito alla comprensione dell'eziopatogenesi della MP riguarda l'evidenza che i soggetti fumatori hanno un basso rischio di insorgenza della malattia. Questo dato sembra emergere da studi condotti a partire dal 1968 fino ad oggi (tabella 3). In uno studio condotto su 140 pazienti con diagnosi di MP e 134 controlli di popolazione è stato osservato un odds ratio inferiore a uno e statisticamente significativo (OR = 0,50; IC 95% 0,29-0,87). Tale associazione ha inoltre un andamento lineare, statisticamente significativo, se si considerano le categorie di forti e moderati fumatori. (Vanacore e coll., 2000).

La variabilità di questa associazione può essere dovuta anche in questo caso alla selezione dei casi e dei controlli, all'accuratezza con cui sono stati raccolti i dati sull'esposizione a fumo di sigaretta (questionario telefonico, postale, intervista diretta), ed al tipo di analisi statistica condotta. Il possibile ruolo protettivo del fumo di sigaretta è stato considerato da alcuni autori come una associazione spuria viziata proprio dalla selezione dei soggetti parkinsoniani i quali sarebbero prevalentemente non fumatori (Riggs, 1992). I fumatori destinati ad avere la MP, infatti, non riuscirebbero a raggiungere le fasce d'età a maggior rischio della malattia in quanto "decimati" dalle patologie tumorali correlate al fumo di sigaretta che si presentano nelle fasce d'età più precoci (Riggs, 1992). Questa tesi è stata confutata da uno studio prospettico condotto su

una coorte di 8.006 individui sani seguiti per 29 anni. In particolare è stato osservato che i non fumatori avevano un tasso di incidenza annuo per MP pari a 94,2 casi per 100.000 abitanti mentre i fumatori presentavano un tasso di incidenza annuo di appena 34,4 casi per 100.000 abitanti (Morens e coll., 1996). Le ipotesi che sono state formulate sul possibile ruolo protettivo dell'esposizione al fumo di sigaretta sono: a) una diretta azione del fumo sui meccanismi neurotrasmettitoriali responsabili della malattia; b) una protezione del fumo contro possibili tossine neuronali; c) l'azione del fumo contro i radicali liberi prodotti a livello della sostanza nera (Morens e coll., 1995). Una recente meta-analisi degli studi epidemiologici ha consentito di stimare una riduzione del rischio di malattia di Parkinson del 41% per i fumatori rispetto ai non fumatori (OR= 0,59; IC 95% 0,54-0,63) e del 31% per i consumatori di caffè rispetto a chi non lo ha mai bevuto (OR = 0,69; IC95% 0,59-0,80) Hernan e coll., 2002).

Ad un livello di evidenze epidemiologiche inferiore rispetto ai fattori di rischio e protettivi precedentemente segnalati bisogna considerare l'esposizione a metalli pesanti, la residenza in aree rurali, il contatto con animali ed i fattori alimentari (Granieri, 1990).

Atrofia Multisistemica (MSA)

Sono stati finora effettuati due soli studi caso-controllo sulla MSA. Il primo è stato condotto su 60 casi di MSA e 60 controlli, arruolati nel periodo 1978-1988 precedente quindi alla classificazione messa a punto da Quinn nel 1989 e maggiormente utilizzata nella comunità scientifica (Nee e coll., 1991). Lo studio ha messo in evidenza un maggior rischio di insorgenza della malattia associato all'esposizione a solventi organici (OR = 2,41; $p < 0,05$) additivi (OR = 5,25; $p < 0,05$), pesticidi (OR = 5,8; $p < 0,05$), metalli (OR = 14,75; $p < 0,05$). È stata inoltre osservata una maggiore frequenza di sintomi e malattie neurologiche nei parenti di primo grado dei casi di MSA rispetto ai controlli (23% nei casi vs 10% dei controlli)(Nee e coll., 1991). Quest'ultimo dato suggerisce l'ipotesi di una predisposizione genetica a malattie neurologiche, in letteratura comunque non è riportata nessuna famiglia con casi di MSA.

Il secondo studio condotto su 73 casi di MSA, definiti in accordo ai criteri di Quinn, e 146 controlli ha evidenziato un maggior rischio di insorgenza della patologia per coloro che hanno lavorato in agricoltura (OR = 2,52; IC95% 1,25-5,07)(Vanacore e coll., in stampa)

Per quanto riguarda le abitudini al fumo l'unico studio condotto sembra mostrare che i casi con MSA presentano lo stesso pattern di quelli con MP. Infatti è stato osservato un odds ratio inferiore a uno (OR = 0,56; IC 95% 0,29-1,06), con un andamento dose-risposta nella categoria moderati e forti fumatori (Vanacore e coll., 2000).

Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP)

Sono stati condotti solo tre studi caso-controllo che hanno indagato i fattori di rischio associati a questa malattia. Nel primo è emersa un'associazione con la residenza in aree rurali (OR = 2,4; $p < 0,05$) ed un'elevata scolarità (OR= 2,9; $p < 0,05$), nel secondo invece si è osservato un dato contrario al precedente e cioè una più bassa scolarità nei casi rispetto ai controlli (OR = 0,35; IC 95% 0,12-0,95)(Davis e coll., 1988; Golbe e coll., 1996).

Nel terzo studio non è stata rilevata alcuna associazione tra la scolarità e la PSP, mentre è emerso un maggior rischio per i lavoratori agricoli (OR = 2,84; IC95% 1,25-6,44)(Vanacore e coll., 2001)

La PSP non sembra avere una forte componente di familiarità anche se in letteratura sono descritte una famiglia con sette casi affetti da una sindrome parkinsoniana atipica in cinque generazioni (solo per uno si aveva la conferma autoptica di PSP), e due fratelli con diagnosi autoptica di PSP (de Yebenes e coll., 1995; Tetrud e coll., 1996).

Per quanto riguarda l'esposizione al fumo di sigaretta i casi di PSP non mostrano nessuna differenza rispetto alla popolazione generale (Davis e coll., 1988, Vanacore e coll., 2000). Dal punto di vista genetico bisogna segnalare che i casi di PSP presentano una maggiore frequenza di un genotipo del gene della tau (AO/AO) rispetto alla popolazione generale ed altri casi di parkinsonismo (Bennet e coll., 1998).

Tremore Essenziale (ET)

Non sono riportati in letteratura studi che hanno indagato possibili fattori di rischio e protettivi nell'insorgenza della malattia forse a causa della relativa benignità della condizione morbosa. Negli ultimi anni sono stati individuati due loci (cromosomi 2p e 3q13) per il tremore essenziale familiare rispettivamente in quattro e sedici famiglie con trasmissione autosomica dominante (Higgins e coll. 1998; Gulcher e coll., 1997).

Distonia

E' stato condotto un solo studio di epidemiologia analitica sulla distonia primaria idiopatica dell'adulto. Questa analisi effettuata su 202 casi e 202 controlli ha permesso di evidenziare che un trauma cranico o facciale incrementa il rischio di malattia mentre l'ipertensione ed il fumo di sigaretta sembrano esercitare un'azione protettiva (Defazio e coll., 1998).

EPIDEMIOLOGIA CLINICA

Malattia di Parkinson

La diagnosi di MP è prevalentemente clinica e gli esami strumentali ed ematochimici, che vengono talvolta richiesti, hanno solo lo scopo di escludere altre forme di parkinsonismo. Questa peculiarità potrebbe spiegare la scarsa accuratezza dei criteri clinici finora adottati. Infatti, in uno studio condotto presso la United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank di Londra è stato evidenziato come ben 24 casi su 100 mostrano all'esame autoptico una patologia diversa dalla MP diagnosticata in vita ed in particolare PSP, MSA, parkinsonismo vascolare, parkinsonismo post-encefalitico, un quadro patologico tipo Alzheimer. Si è visto inoltre che l'adozione dei tre segni clinici per la diagnosi di MP (tremore a riposo, bradicinesia, rigidità) comporta alla conferma autoptica una sensibilità del 65%, una specificità del 71% ed un valore predittivo positivo dell'88% (Hughes e coll., 1992).

Due altre questioni sono rilevanti nella comprensione della storia naturale della MP. La prima riguarda la stima della sopravvivenza dei casi di MP dopo l'introduzione a partire dagli anni '70 della levodopa. Alcuni studi hanno infatti mostrato un aumento consistente della mortalità dei pazienti parkinsoniani rispetto alla popolazione generale (>160%) sia nell'era pre-levodopa che in quella post-levodopa (Hoehn e Yahr, 1967; Ben Shlomo e Marmot, 1995), altri invece non osservano nessun particolare aumento (< 40%) in entrambi i periodi (Diamond e Markham, 1976; Lees 1995).

Uno studio condotto nella provincia di Roma ha stimato un rischio di mortalità per i pazienti parkinsoniani superiore di appena il 20% rispetto a quello della popolazione generale. Questa osservazione si basa su una coorte arruolata negli anni 1987-1990 e costituita da 10.322 casi trattati per il 96% da levodopa e seguiti

in media per 5,7 anni. Il numero di decessi osservati nel periodo di follow-up è stato pari a 4.328 casi, il più elevato numero mai riportato in letteratura, che rende la stima di mortalità maggiormente affidabile (Raschetti e coll., 1998).

La seconda questione riguarda la somministrazione della levodopa in particolare se può essere prescritta già nei primi anni di malattia o se deve essere ritardata. Ciò a causa di una ipotetica tossicità sperimentale della levodopa per i neuroni della sostanza nera. Uno studio effettuato sulla mortalità di due gruppi di pazienti con diagnosi di MP che avevano ricevuto la prima prescrizione di levodopa nei primi due anni-malattia e dopo i due anni non ha evidenziato comunque nessuna differenza (Scigliano e coll., 1990).

Un'altra osservazione che potrebbe essere importante nella comprensione dell'eziopatogenesi della malattia riguarda il ridotto rischio di mortalità per tumori osservato in coorti di pazienti parkinsoniani. Questa riduzione non è presente solo per i tumori associati al fumo (SMR = 51; IC 95% 42-60) ma anche per quelli non associati al fumo (SMR = 58; IC 95% 52-63), lasciando ipotizzare l'esistenza di possibili meccanismi competitivi di natura biologica tra i processi di cancerogenesi e quelli di neurodegenerazione (Vanacore e coll., 1999).

Atrofia Multisistemica (MSA)

Due studi di correlazione clinico anatomico-patologica hanno evidenziato che i criteri per la diagnosi di MSA formulati da Quinn e comunemente applicati hanno una buona specificità (79% per MSA possibile e 97% per MSA probabile alla prima visita) ma una bassa sensibilità (53% per MSA possibile e 44% per MSA probabile alla prima visita) con un valore predittivo positivo del 30% per MSA possibile e del 68% per MSA probabile (Litvan e coll., 1997, Litvan e coll., 1998).

Questi valori suggeriscono che probabilmente bisogna individuare criteri per la diagnosi clinica di MSA che siano in maggior accordo con quelli anatomico-patologici. Nel 1999 sono stati proposti dei nuovi criteri durante una *Consensus Conference* promossa dall'*American Academy of Neurology* (Gilman e coll., 1999). In uno studio successivo è stato valutato il grado di concordanza clinica tra i criteri di Quinn e quelli della *Consensus Conference* in una serie di 45 pazienti con diagnosi di MSA secondo i criteri di Quinn. In particolare è stato osservato che la concordanza era moderata ($k = 0,59$) per MSA possibile e buona ($k = 0,64$) per MSA probabile (Colosimo e coll., 2001). Si è visto inoltre che ben quattro casi di MSA (9% dell'intera casistica), diagnosticati secondo i criteri di Quinn, non potevano essere considerati affetti da MSA se si applicavano i criteri della *Consensus Conference*. Questo tipo di studi sono da incentivare perché permettono di controllare la variabilità derivata dall'applicazione di diversi criteri clinici, soprattutto nella conduzione dei trial farmacologici.

Una valutazione della storia naturale della malattia mostra che la forma clinica striato-nigrica ha una durata media di malattia inferiore a quella olivo-ponto-cerebellare (4 vs 9,1anni) e che i disturbi vegetativi precedono quelli motori nel 63% dei pazienti (Schulz e coll., 1994).

Paralisi Soprannucleare Progressiva (PSP)

In uno studio di concordanza tra la diagnosi clinica di PSP e quella anatomico-patologica è stato osservato che i criteri formulati da Golbe presentano una buona sensibilità (49%) ed una elevata specificità (97%) alla

prima visita, con valore predittivo positivo pari all'85% (Litvan e coll., 1996). Nel tentativo di migliorare l'accuratezza diagnostica sono stati proposti dei criteri dalla stessa Litvan che non modificano sostanzialmente i risultati ottenuti con quelli di Golbe: sono quindi necessari altri tentativi di formulazione di criteri diagnostici più accurati per questa malattia.

PROSPETTIVE

Le proiezioni demografiche indicano per i prossimi decenni un aumento dell'età media nella popolazione generale non solo nei paesi occidentali ma anche in quelli in via di sviluppo. Ciò significa che probabilmente bisogna attendersi un aumento consistente del numero di casi affetti da parkinsonismi. L'epidemiologia può contribuire a definire e a caratterizzare questo fenomeno.

L'insieme delle evidenze epidemiologiche, qui sinteticamente presentate, mostrano una notevole differenza tra la MP e le altre patologie sia in termini di quantità che di qualità degli studi finora condotti.

Sarebbe opportuno quindi indirizzare le risorse in maniera mirata verso aree non completamente esplorate come l'epidemiologia descrittiva ed analitica dei parkinsonismi atipici e delle distonia, oppure la comprensione della storia naturale dei casi di MP familiari e sporadici. Altre patologie che dovrebbero essere indagate con metodo epidemiologico sono i parkinsonismi vascolari, tossici e metabolici.

Sarebbe inoltre auspicabile condurre gli studi nell'ambito di una progettualità generale ove siano ben chiari le finalità e gli scopi piuttosto che assistere ad una proliferazione degli stessi studi dalla dubbia validità ed utilità scientifica, che non portano ad un reale avanzamento delle conoscenze.

L'epidemiologia è una disciplina che ha un approccio unitario nei confronti della malattia; infatti, attraverso un processo circolare e continuo, basato sulla conoscenza della frequenza della malattia consente di individuare dei *cluster* (epidemiologia descrittiva), e di elaborare ipotesi eziopatogenetiche (studi ecologici) che poi vengono confermate o confutate conducendo studi caso-controllo e di coorte (epidemiologia analitica) e successivamente tali ipotesi vengono collocate nel contesto della storia naturale della stessa patologia (epidemiologia clinica). Questo processo consente di elaborare un modello di malattia che è sottoposto contemporaneamente ad una ricerca di punti deboli ed a tentativi di conferma.

Inoltre, bisogna tener presente un ulteriore livello di complessità metodologica; infatti, un modello di malattia che riguarda le patologie degenerative, e quindi anche i parkinsonismi, deve inevitabilmente basarsi su una concezione eziopatogenetica probabilistica e multicausale (Vineis, 1990).

La futura ricerca sull'epidemiologia dei parkinsonismi dovrebbe comunque indirizzarsi in cinque direzioni:

- a) l'applicazione dei principi dell'epidemiologia molecolare. Questa disciplina si avvale principalmente dell'uso di marcatori biologici di esposizione (dose interna, dose biologicamente efficace, dose che agisce sul sito "target"), marcatori di suscettibilità e marcatori di effetto (iniziali alterazioni genetiche) per comprendere la natura del processo eziopatogenetico (Ambrosone e Kadlubar, 1997);
- b) l'adozione di strumenti epidemiologici negli studi di genetica. Tale operazione potrebbe consentire, almeno teoricamente, di individuare quei geni che hanno un'effetto debole o moderato sul rischio di malattia. Questo quadro, insieme alle interazioni con fattori ambientali, potrebbe essere responsabile della maggior parte dei casi di parkinsonismo sporadico (Khoury e Yang, 1998);
- c) la conduzione di studi che prendano in esame i rapporti tra genotipo e ambiente. In particolare è necessario stimare, soprattutto per patologie multifattoriali come i parkinsonismi, il possibile rischio

- di insorgenza della malattia associato alla interazione tra un fattore genetico di suscettibilità individuale (citocromo P450, glutazione transferasi, N-acetil transferasi ecc..) e l'esposizione ad una possibile neurotossina ambientale (solventi, pesticidi, metalli ecc...). Ad esempio, in uno studio effettuato a Parma si è rilevato che i deboli metabolizzatori del citocromo P450D6 che hanno avuto una esposizione occupazionale a solventi per almeno dieci anni presentavano un elevato rischio di MP pari a 14,47 (IC 95% 1,16-185,2)(De Palma e coll., 1998). Un'associazione tra l'esposizione a pesticidi, un polimorfismo del citocromo P450D6 e l'insorgenza della malattia di Parkinson è stata recentemente confermata in un gruppo di soggetti francesi (Elbaz e coll., 2004) Questi risultati non sono ovviamente conclusivi ma indicano che bisogna procedere in questa direzione. Devono infatti essere condotti specifici studi di interazione gene-ambiente con un adeguato numero di casi e controlli (Hwang e coll., 1994);
- d) una valutazione dei risultati finora raggiunti secondo criteri di causalità comunemente accettati (Hill, 1965). Sarebbe in altri termini necessario riflettere sul significato di una singola associazione epidemiologica verificando caso per caso l'applicabilità di uno o più dei seguenti criteri : forza dell'associazione; consistenza, con riferimento alla replicabilità dell'associazione, specificità; direzionalità temporale; gradiente biologico, o relazione dose-risposta; plausibilità biologica; coerenza, con riferimento alla storia naturale della malattia; conferma sperimentale; analogia (Hill, 1965);
 - e) l'elaborazione di modelli eziologici che valutino le interazioni tra i numerosi fattori di rischio finora identificati, genetici ed ambientali, ed il contributo che questi possono complessivamente fornire alla eziopatogenesi della malattia (Gorell e coll., 2004)

In conclusione il numero ed il livello degli studi epidemiologici condotti sui parkinsonismi negli ultimi tre decenni sottolinea la necessità inderogabile di un approccio multidisciplinare a questa attività di ricerca. Infatti solo da uno studio ben disegnato e condotto dove si possano manifestare le competenze dell'epidemiologo, del clinico, dello statistico e del genetista potranno derivare contributi utili alla conoscenza di quegli eventi naturali definiti con il termine di malattia.

BIBLIOGRAFIA

- Ambrosone CB, Kadlubar FF (1997). Toward and integrated approach to molecular epidemiology. *American Journal of Epidemiology* **146**:912-918.
- Ashok PP, Radhakrishnan K, Sridhara R, Mousa ME (1986). Epidemiology of Parkinson's Disease in Benghazi, North-East Libya. *Clinical Neurology and Neurosurgery* **88**:109-113.
- Autere JM, Moilanen JS, Myllyla W, Majamaa K (2000). Familial aggregation of Parkinson's disease in a Finish population. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **69**:107-109.
- Barbeau A, Roy M, Cloutier T, Plasse L, Paris S (1986). Environmental and genetic factors in the etiology of Parkinson's disease. *Advances of Neurology* **45**:299-306.
- Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. (2003) Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *American Journal of Epidemiology* ;**157**:409-414.
- Barbeau A, Roy M (1985). Uneven Prevalence of Parkinson's Disease in the Province of Quebec. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* **12**:169-170.
- Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA (2003). Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of Central Spain. *Movement Disorders* **18**:267-270.
- Bennett P, Bonifati V, Bonuccelli U, Colosimo C, De Mari M, Fabbrini G, Marconi R, Meco G, Nicholl DJ, Stocchi F, Vanacore N, Vieregge P, Williams AC for the European Study Group on Atypical Parkinsonism Consortium (1998). Direct genetic evidence for involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Neurology* **51**:982-985.
- Ben-Shlomo Y, Marmot MG (1995) Survival and cause of death in a cohort of patients with parkinsonism: possible clues to aetiology ? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **58**:293-299.
- Bonifati V, Vanacore N, Bellatreccia A, Meco G (1993). Mortality rates for parkinsonism in Italy (1969 to 1987). *Acta Neurologica Scandinavica* **87**:9-13.
- Bonifati V, Fabrizio E, Vanacore N, De Mari M, Meco G (1995). Familial Parkinson's disease: a clinical genetic analysis. *Canadian Journal of Neurological Science* **22**:272-279.
- Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MC, Squitieri F, Ibanez P, Joosse M, van Dongen JW, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, Meco G, van Duijn CM, Oostra BA, Heutink P (2003). Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* **299**:256-259
- Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS (1988). Prevalence of Parkinson's Disease in the parsi Community of Bombay, India. *Archives of Neurology* **45**:1321-1323.
- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA (1997). Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* **49**:1284-1288.
- Broman T (1963). Parkinson's Syndrome, Prevalence and Incidence in Goteborg. *Acta Neurologica Scandinavica Suppl.* **4**:95-101.
- Butterfield PG, Valanis BG, Spencer PS, Lindeman CA, Nutt JG (1993). Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease. *Neurology* **43**:1150-1158.
- Caparros-Lefebvre D, Elbaz A and the Caribbean Parkinsonism Study Group (1999). Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. *Lancet* **354**:281-286.
- Castelon Konkievitz E, Trender-Gerhard I, Kamm C, Warner T, Ben-Shlomo Y, Gasser T, Conrad B, Ceballos-Baurmann A. (2002). Service-based survey of dystonia in munich. *Neuroepidemiology* **21**:202-206

- Cazzato G, Capus L, Monti F, Carraro N (1985). Abitudine al fumo e morbo di Parkinson. *Rivista di Neurologia* **55**:79-87.
- Chaturvedi S, Ostbye T, Stoessl AJ, Merskey H, Hachinski V (1995). Environmental exposures in elderly Canadians with Parkinson's disease. *Canadian Journal of Neurological Science* **22**:232-234.
- Chio A, Magnani C, Schiffer D (1998). Prevalence of Parkinson's disease in Northwestern Italy: comparison of tracer methodology and clinical ascertainment of cases. *Movement Disorders* **13**:400-405.
- Claypool DW, Duane DD, Ilstrup DM, Melton LJ (1995). Epidemiology and outcome of cervical dystonia (spasmodic torticollis) in Rochester, Minnesota. *Movement Disorders* **10**:608-614.
- Colosimo C, Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Rum A, De Michele G, De Mari M, Bonuccelli U, Nicholl DJ, Meco G and the European Study Group on Atypical Parkinsonism (ESGAP) Consortium (2001). Clinical Diagnosis of multiple system atrophy: level of agreement between Quinn's criteria and the consensus conference guidelines. *Acta Neurol Scand* **103**:261-264.
- Curtis L, Lees A J, Sern GM, Marmot MG(1984). Effect of L-dopa on course of Parkinson's disease. *Lancet* **2**: 211-212.
- Davis PH, Golbe LI, Duvoisin RC, Schoenberg BS (1988). Risk factors for the progressive supranuclear palsy. *Neurology* **38**:1546-1552.
- D'Alessandro R, Gamberini G, Granieri E, Benassi G, Naccarato S, Manzaroli D (1987). Prevalence of Parkinson's Disease in the Republic of San Marino. *Neurology* **37**: 1679-1682.
- Defazio G, Berardelli A, Abruzzese G, Lepore V, Coviello V, Acquistapace D, Capus L, Carella F, De Bernardinis MT, Galardi G, Girlanda P, Maurri S, Albanese A, Bertolasi L, Liguori R, Rossi A, Santoro L, Tognoni G, Livrea (1998). Possible risk factors for primary adult onset dystonia: a case-control investigation by the Italian Movement Disorders Study Group. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **64**:25-32.
- Defazio G, Livrea P, De Salvia R, Manobianca G, Coviello V, Anaclerio D, Guerra V, Martino D, Valluzzi F, Liguori R, Logroscino G (2001). Prevalence of primary blepharospasm in a community of Puglia region, Southern Italy. *Neurology* **56**:1579-1581.
- De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G, Marconi R, Castellano AE, Campanella G (1996). Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Movement Disorders* **11**:17-23.
- De Palma G, Mozzoni P, Mutti A, Calzetti S, Negrotti A (1998). Case-control study of interactions between genetic and environmental factors in Parkinson's disease. *Lancet* **352**:1986-1987.
- Diamond SG, Markham CH (1976). Present mortality in Parkinson's disease: the ratio of observed to expected deaths with a method to calculate expected deaths. *Journal of Neural Transmission* **38**:259-269.
- de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meche FG, Hofman A (1995). Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam study. *Neurology* **45**:2143-2146.
- de Rijk MC, Rocca WA, Anderson DW, Melcon MO, Breteler MMB, Maraganore DM (1997). A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology* **48**:1277-1281.
- de Yebenes JG, Sarasa JL, Daniel SE, Lees AJ (1995). Familial progressive supranuclear palsy. Description of a pedigree and review of the literature. *Brain* **118**: 1095-1103.
- Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR, Stewart L, Besson JA, Mutch WJ (1990). Parkinson's disease in Aberdeen: survival after 3.5 years. *Acta Neurologica Scandinavica* **81**: 294-299.
- Elbaz A, Grigoletto F, Baldereschi M, Breteler MM, Manubens-Bertran JM, Lopez-Pousa S, Dartigues JF, Alperovitch A, Tzourio C, Rocca WA for the EUROPARKINSON Study Group (1999). Familial aggregation of Parkinson's disease. A population-based case-control study in Europe. *Neurology* **52**:1876-1882.

- Elbaz A, Levecque C, Clavel J, Vidal JS, Richard F, Amouyel P, Alperovitch A, Chartier-Harlin MC, Tzourio C. (2004). CYP2D6 polymorphism, pesticide exposure, and Parkinson's disease. *Annals of Neurology* **55**:430-434
- Epidemiologic Study of Dystonia in Europe (EDSE) Collaborative Group (1999). Sex-related influences on the frequency and age of onset of primary dystonia. *Neurology* **53**:1871-1873.
- Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granerus AK (1999). Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Southeastern Sweden. *Movement Disorders* **14**:28-37.
- Farrer M, Gwinn-Hardy K, Muentner M, DeVrieze FW, Crook R, Perez-Tur J, Lincoln S, Maraganore D, Adler C, Newman S, MacElwee K, McCarthy P, Miller C, Waters C, Hardy J (1999). A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor. *Human Molecular Genetics* **8**: 81-85.
- Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. (2002)A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Annals of Neurology* **51**:296-301.
- Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V, Bereznoi B, Fabrizio E, Vieregge P, Horstmann RD (1998) A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nature Genetics* **18**:262-265.
- Gilman S, Low P, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK (1999) Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Journal of Neurological Science* **163**:94-98.
- Godwin-Austen RB, Lee PN, Marmot MG, Stern GM (1982). Smoking and Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **45**:577-581.
- Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC (1988). Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* **38**:1031-1034.
- Golbe LI, Farrell TM, Davis PH (1990). Follow-up study of early-life protective and risk factors in Parkinson's Disease *Movement Disorders* **5**:66-70.
- Golbe LI, Rubin RS, Cody RP, Belsh JM, Duvoisin RC, Grosman C, Lepore FE, Mark MH, Sachdeo RC, Sage JI, Zimmerman TR (1996). Follow-up study of risk factors in progressive supranuclear palsy. *Neurology* **47**:148-154.
- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ (1998). The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* **50**:1346-1350.
- Gorell JM, Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL (1999). Smoking and Parkinson's disease: a dose-response relationship. *Neurology* **52**:115-119.
- Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, Johnson CC. Multiple risk factors for (2004) Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* **217**:169-174
- Graham JM, Sagar HJ (1999). A data-driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: identification of three distinct subtypes. *Movement Disorders* **14**:10-20.
- Granieri E (1990). Epidemiologia del Morbo di Parkinson. In: Manuale di Neuroepidemiologia Clinica, E Granieri e G Rosati (eds), la Nuova Italia Scientifica, Roma:183-209.
- Granieri E, Carreras M, Casetta I, Govoni V, Tola MR, Paolino E, Monetti VC, De Bastiani P (1991). Parkinson's disease in Ferrara, Italy, 1967 through 1987. *Archives of Neurology* **48**:854-857.
- Gulcher JR, Jonsson P, Kong A, Kristjansson K, Frigge ML, Karason A, Einarsdottir IE, Stefansson H, Einarsdottir AS, Sigurthorardottir S, Baldursson S, Bjornsdottir S, Hrafnkeldsdottir SM, Jakobsson F, Benedickz J, Stefansson K (1997). Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nature Genetics* **17**:84-87.

- Harada H, Nishikawa S, Takahashi K (1983), Epidemiology of Parkinson's Disease in a Japanese City. *Archives of Neurology* **40**:151-154.
- Hellenbrand W, Seidler A, Robra BP, Vieregge P, Oertel WH, Joerg J, Nischan P, Schneider E, Ulm G (1997). Smoking and Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *International Journal of Epidemiology* **26**:328-339.
- Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, Bond J, Mubaidin A, Wriekat AL, Al-Din A, Woods CG (2001). Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. *Journal of Medical Genetics* **38**:680-682.
- Hernan MA, Takkouche B, Caamano_Isorna F, Gestal-Otero JJ. (2002). A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Annals of Neurology* **52**:276-284.
- Hertzman C, Wiens M, Snow B, Kelly S, Calne D (1994). A case-control study of Parkinson's Disease in a horticultural region of British Columbia. *Movement Disorders* **9**:69-75.
- Higgins JJ, Loveless JM, Jankovic J, Patel PI (1998). Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families. *Movement Disorders* **13**:972-977.
- Hill AB (1965). The environment and disease: association or causation ? *Proceeding Royal of Social Medicine* **58**:295-300.
- Ho SC, Woo J, Lee CM (1989). Epidemiologic study of Parkinson's disease in Hong Kong. *Neurology* **39**:1314-1318.
- Hoehn MM, Yahr MD (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* **17**:427-442.
- Hoehn MM (1987). Parkinson's disease: progression and mortality. *Advances Neurology* **45**: 457-461.
- Hofman A, Collette HJA, Bartelds AIM (1989). Incidence and risk factors of Parkinson's disease in the Netherlands. *Neuroepidemiology* **8**:296-299.
- Hubble JP, Cao T, Hassanein RES, Neuberger JS, Koller WC (1993). Risk factors for Parkinson's Disease. *Neurology* **43**:1693-1697.
- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ (1992), What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* **42**:1142-1146.
- Hwang SJ, Beaty TH, Liang KY, Coresh J, Khoury MJ (1994). Minimum sample size estimation to detect gene-environment interaction in case-control designs. *American Journal of Epidemiology* **140**:1029-1037.
- Jenkins AC (1966). Epidemiology of Parkinsonism in Victoria. *Medical Journal of Australia* **95**: 496-502.
- Jimenez-Jimenez FJ, Mateo D, Gimenez-Roldan S (1992). Exposure to well water and pesticides in Parkinson's Disease: a case-control study in the Madrid area. *Movement Disorders* **7**:149-152.
- Joseph C, Chassan JB, Koch ML (1978). L-dopa in Parkinson's disease: a long-term appraisal of mortality. *Annals of Neurology* **3**: 116-118.
- Kessler II, Diamond EL (1971). Epidemiologic studies of Parkinson's disease, I. Smoking and Parkinson's disease: a survey and explanatory hypothesis. *American Journal of Epidemiology* **94**:16-25.
- Khoury M, Yang Q (1998) The future of genetic studies of complex human diseases: an epidemiologic perspective. *Epidemiology* **9**:350-354.
- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura S, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* **392**:605-608.
- Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, Alexander C, Chin T, Dolezal J, Hassanein R, Tanner C (1990). Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* **40**:1218-1221.

- Koller WC, Hubble JP (1992). Classification of parkinsonism. In: Handbook of Parkinson's disease, WC Koller (ed), Marcel Dekker, Inc. New York 59-102.
- Kurland LT (1958). Epidemiology: Incidence, Geographic Distribution and genetic Consideration, in W. Field (ed.), Pathogenesis and Treatment of parkinsonism, Charles C. Thomas, Springfield.5-43.
- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. (1983). Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog-synthesis. *Science* **219**:979-980.
- Lees AJ on behalf of the Parkinson's disease Research Group of the United Kingdom (1995). Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegeline in patients with early, mild Parkinson's disease. *British Medical Journal* **311**:1602-1607.
- Li SC , Schoenberg BS., Wang CC, Cheng XM, Rui DY, Bolis CL, Schoenberg DG (1985). A prevalence Survey of Parkinson's Disease and other Movement disorders in the People's Republic of China. *Archives of Neurology* **42**: 655-657.
- Lilienfeld DE, Perl DP, Olanow CW (1994).Guam degeneration. In : Neurodegenerative diseases , D.Calne (ed), WB Saunders Company, Philadelphia : 895-908.
- Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, Chen RC (1997). Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* **48**:1583-1588.
- Litvan I, Agid Y, Jankovic J, Goetz C, Brandel JP, Lai EC, Wenning G, D'Olhaberriague L, Verny M, Chaudhuri KR, McKee A, Jellinger K, Bartko JJ, Mangone CA, Pearce RKB (1996). Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology* **46**:922-930.
- Litvan I, Goetz CG, Jankovic J, Wenning GK, Booth V, Bartko JJ, McKee A, Jellinger K, Lai EC, Brandel JP, Werny M, Chaudhuri KR, Pearce RK, Agid Y (1997). What is the accuracy of the clinical diagnosis of multiple system atrophy ? A clinicopathologic study. *Archives of Neurology* **54**:937-944.
- Litvan I, Booth V, Wenning GK , Bartko JJ, Goetz CG, McKee A, Jankovic J, Jellinger K, Lai EC, Brandel JP, Verny M, Chaudhuri KR, Pearce RK, Agid Y (1998). Retrospective application of a set of clinical diagnostic criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Journal of Neural Transmission* **105**:217-227.
- Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey R, Harta G, Brownstein MJ, Jonnalagada S, Chernova T, Dehejia A, Lavedan C, Gasser T, Steinback PJ, Wilkinson KD, Polymeropoulos MH (1998). The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* **395**:451-452.
- Louis E D, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R(1997). Mortality from Parkinson's disease. *Archives of Neurology* **54**:260-264.
- Louis ED, Ottman R, Hauser WA (1998). How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Movement Disorders* **13**:5-10.
- Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Deneffe P, Wood NW, Agid Y, Brice A for the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group (2000). Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *New England of Journal Medicine* **342**:1560-1567.
- Marder K, Tang MX, Mejia H, Alfaro B, Cote L, Louis E, Groves J, Mayeux R (1996). Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: a community-based study. *Neurology* **47**:155-160.
- Marttila RJ, Rinne UK (1980). Smoking and Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* **62**:322-325.
- Mayeux R, Tang MX, Marder K, Cote LJ, Stern Y (1994). Smoking and Parkinson's disease. *Movement Disorders* **9**:207-212.

- Menegon A, Board PG, Blackburn AC, Mellick GD, Le Couteur DG (1998). Parkinson's disease, pesticides, and glutathione transferase polymorphisms. *Lancet* **352**:1344-1346.
- Menniti-Ippolito F, Spila-Alegiani S, Vanacore N, Bonifati V, Diana G, Meco G, Raschetti R (1995). Estimate of parkinsonism prevalence through drug prescription histories in the province of Rome, Italy. *Acta Neurologica Scandinavica* **92**:49-54.
- Mjones SH (1949). Paralysis agitans: a clinical and genetic study. *Acta Psychiatrica Neurologica* **25 (suppl 54)**:1-195.
- Morano A, Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Antolin MA (1994). Risk-factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Caceres, Spain. *Acta Neurologica Scandinavica* **89**:164-170.
- Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR, Ross GW (1995). Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology* **45**:1041-1051.
- Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, Ross GW, Popper JS, White LR (1996). Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology* **46**:1044-1050.
- Morens DM, Grandinetti A, Davis JW, Ross GW, White LR, Reed D (1996). Evidence against the operation of selective mortality in explaining the association between cigarette smoking and reduced occurrence of idiopathic Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology* **144**:400-404.
- Morgante L, Rocca WA, Di Rosa AE, De Domenico P, Grigoletto F, Meneghini F, Reggio A, Savettieri G, Castiglione MG, Patti F, Di Perri for the Sicilian Neuroepidemiologic Study Group (1992). Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: a door-to-door survey in three Sicilian municipalities. *Neurology* **42**:1901-1907.
- Morgante L, Salemi G, Meneghini F, Di Rosa AE, Epifanio A, Grigoletto F, Ragonese P, Patti F, Reggio A, Di Perri R. (2000). Parkinson's disease Survival. A Population-Based Study. *Archives of Neurology* **57**: 507-512.
- Muller J, Kiechl S, Wenning GK, Seppi K, Willert J, Gasperi A, Wissel J, Gasser T, Poewe W (2002). The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology* **59**:941-943
- Narabayashi H (1987). Similarity and Dissimilarity of MPTP Models to Parkinson's Disease. Importance of Juvenile Parkinsonism. *European Neurology Suppl.* **1**, **26**:24-29.
- Nath U, Burn DJ (2000). The epidemiology of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) *Parkinsonism and Related Disorders* **6**:145-133.
- Nee LE, Gomez MR, Dambrosia J, Bale S, Eldridge R, Polinsky RJ (1991). Environmental-occupational risk factors and familial associations in multiple system atrophy: a preliminary investigation *Clinical Autonomical Research* **1**:9-13.
- Nefzger MD, Quadfasel FA, Karl VC (1968), A retrospective study of smoking in Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology* **88**:149-158.
- Ngim CH, Devathasan G (1989). Epidemiologic study on the association between body burden mercury level and idiopathic Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* **8**:128-141.
- Nobrega FT, Glattre E, Kurland LT, Okazaki M. (1969). Comments on the Epidemiology of Parkinson's Including Prevalence and Incidence statistics for Rochester, Minnesota, 1935-1966, in A. Barbeau A, Brunette J R (eds). *Progress in Neurogenetics*, Excerpta Medica, Amsterdam
- Ohlson CG, Hogstedt C (1981). Parkinson's Disease and occupational exposure to organic solvents, agricultural chemicals and mercury. A case-referent study. *Scandinavian Journal of Work Environmental Health* **7**:252-256.
- Paulson GW, Gill WM (1995). Are death certificates reliable to estimate the incidence of Parkinson's disease. *Movement Disorders* **10**:678-684.

- Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J (1994). Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Annals of Neurology* **36**:659-661.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenozoos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL (1997) Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* **276**:2045-2047.
- Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S (2000). A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* **21**:435-440.
- Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT (1984). Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Annals of Neurology* **16**:278-282.
- Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT (1987). A case-control study of smoking habits, dementia, and other illnesses in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* **37**:226-232.
- Raschetti R, Spila-Alegiani S, Vanacore N, Ancona C, Mecocci G (1998). Mortality in a population-based cohort of patients treated with antiparkinsonian drugs. *Acta Neurologica Scandinavica* **97**:20-26.
- Riggs JE (1992). Cigarette smoking and Parkinson's disease: the illusion of a neuroprotective effect. *Clinical Neuropharmacology* **15**:88-99.
- Rinne UK, Sonninen U, Siirtola T, Martilla R (1980). Long-term responses of Parkinson's disease to L-dopa therapy. *Journal of Neural Transmission Suppl* **16**:149-156.
- Risch N, de Leon D, Ozelius L, Kramer P, Almasy L, Singer B, Fahn S, Breakefield X, Bressmann S (1995). Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in the Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nature Genetics* **9**:152-159.
- Rosati G, Granieri E, Pinna L, Aiello I, Tola R, De Bastiani P, Pirisi A, Devoto MC (1980). The risk of Parkinson's disease in Mediterranean people. *Neurology* **30**:250-255.
- Rybicki BA, Johnson CC, Uman J, Gorell JM (1993). Parkinson's disease mortality and the industrial use of heavy metals in Michigan. *Movement Disorders* **8**:87-92.
- Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL, Kortsha GX, Gorell JM (1999). A family history of Parkinson's disease and its effect on other PD risk factors. *Neuroepidemiology* **18**:270-278.
- Salemi G, Savettieri G, Rocca WA, Meneghini F, Saporito V, Morgante L, Reggio A, Grigoletto F, Di Perri R (1994). Prevalence of essential tremor: a door-to-door survey in Terrasini, Sicily. Sicilian Neuro-Epidemiologic Study Group. *Neurology* **44**:61-64.
- Sasco AJ, Paffenbarger RS (1990). Smoking and Parkinson's disease. *Epidemiology* **1**:460-465.
- Schoenberg BS, Anderson DW, Harer AF (1985). Prevalence of Parkinson's Disease in the Biracial Population of Copiah County, Mississippi. *Neurology* **35**:841-845.
- Schoenberg BS, Osontokun BO, Adejumo AOG, Bademosi O, Nottidge V, Anderson DW, Haere AF. (1988). Comparison of the Prevalence of Parkinson's Disease in Black Population in the Rural United States and in Rural Nigeria. *Neurology* **38**:645-646.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP (1999). Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* **354**:1771-1775.
- Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Jauch M, Muller-Schauenburg W, Spiekermann S, Voigt K, Dichgans J (1994). Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123 IBZM-SPECT. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **57**:1047-1056.

Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, Piccolo I, Girotti F, Giovannini P, Caraceni T (1990). Mortality associated with early and late levodopa therapy initiation in Parkinson's disease. *Neurology* **40**:265-269.

Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Scheider E (1996). Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* **46**:1275-1284.

Semchuk KM, Love EJ, Lee RG (1992). Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* **42**:1328-1335.

Semchuck KM, Love EJ, Lee RG (1993). Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* **43**:1173-1180.

Smargiassi A, Mutti A, De Rosa A, De Palma G, Negrotti A, Calzetti S (1998). A case-control study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease in the Emilia-Romagna region of Italy. *Neurotoxicology* **14**:709-712.

Soland VL, Bathia KP, Marsden CD (1996). Sex prevalence of focal dystonias. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **60**:204-205.

Stern M, Dulaney E, Gruber SB, Golbe L, Bergen M, Hurtig H, Gallamp S, Stolley P (1991) The epidemiology of Parkinson's Disease. A case-control study of young-onset and old-onset patients. *Archives of Neurology* **48**:903-907.

Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, Thomas CA, Burchard AE, Feldman RG, Myers RH (1999). Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *American Journal of Human Genetics* **88**:742-749.

Tetrud JW, Golbe LI, Forno LS, Farmer PM (1996). Autopsy-proven progressive supranuclear palsy in two siblings. *Neurology* **46**:931-934.

Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, Baldareschi M, Dartigues JF, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A for the EUROPARKINSON Study Group (1997). Smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect ? *Neurology* **49**:1267-1272.

Vanacore N, Bonifati V, Bellatreccia A, Fabrizio E, Meco G (1992). Mortality rates for Parkinson's disease and parkinsonism in Italy (1969-1987). *Neuroepidemiology* **11**:65-73.

Vanacore N, Zuchegna P, Bonifati V, Meco G (1993). Lack of correlation between pesticide consumption and parkinsonism mortality in Italy. *Italian Journal of Neurological Science* **7:suppl 14**:64.

Vanacore N, Spila-Alegiani S, Raschetti R, Meco G (1999). Mortality cancer risk in parkinsonian patients: a population-based study. *Neurology* **52**:395-398.

Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, Marconi R, Nicholl D, Bonuccelli U, Stocchi F, Lamberti P, Volpe G, De Michele G, Iavarone I, Bennett P, Vieregge P, Meco G and the European Study Group on Atypical Parkinsonisms (2000). Smoking habits in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Neurology* **54**:114-119.

Vanacore N, Bonifati V, Colosimo C, Fabbrini G, De Michele G, Marconi R, Nicholl D, Stocchi F, Bonuccelli U, Lamberti P, Vieregge P, Meco G for the ESGAP Consortium (2001). A case-control study in progressive supranuclear palsy. . XIV International Congress on Parkinson's Disease, 27 July-1 August 2001, Helsinki. *Parkinsonism and Related Disorders* ;**7** (suppl):S110.

Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, De Michele G, Marconi R, Nicholl D, Locuratolo N, Alarico G, Romano S, Stocchi F, Bonuccelli U, De Mari M, Vieregge P, Meco G for the ESGAP Consortium. Epidemiology of multiple system atrophy (2001). Epidemiology of multiple system atrophy. ESGAP Consortium European Study Group on Atypical parkinsonisms. *Neurological Sciences* **22**:97-99

Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, De Michele G, Marconi R, Stocchi F, Nicholl D, Bonuccelli U, De Mari M, Vieregge P, Meco G, and the ESGAP Consortium. A case control study on multiple system atrophy. *Movement Disorders* in press

Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, Gonzalez-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW. (2004) Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* **304**:1158-1160.

Vineis P (1990). Modelli di rischio. Epidemiologia e causalità. Einaudi, Torino.

Wang W, Fang X, Cheng X, Jiang D, Lin Z (1993). A case-control study on the environmental risk factors of Parkinson's disease in Tianjin, China. *Neuroepidemiology* **12**:209-218.

Wechsler LS, Checkoway H, Franklin GM, Costa LG (1991). A pilot study of occupational and environmental risks factors for Parkinson's disease. *Neurotoxicology* **12**:387-392.

Wenning GK, Tison F, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP (1997). Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Movement Disorders* **12**:133-147.

Wong GF, Gray CS, Hassanein RS, Koller WC (1991) Environmental risk factors in siblings with Parkinson's Disease. *Archives of Neurology* **48**:287-289.

Zayed J, Ducic S, Campanella G, Panisset JC, Andre P, Masson H, Roy M (1990). Facteurs environnementaux dans l'etiologie de la maladie de Parkinson. *Canadian Journal of Neurological Science* **17**:286-291.

Zhang ZX, Roman GC (1993). Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology* **12**:195-208.

Zumstein H, Siegfried J (1976). Mortality among Parkinson patients treated with L-dopa combined with a decarboxylase inhibitor. *European Neurology* **14**: 321-327.

Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, Cazzato G, Zivadinov R. (2002) Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurologica Scandinavica*; **105**:77-82.

Zuber M, Verdier-Taillefer MH, Alperovitch M, de Recondo J (1991). Smoking and Parkinson's disease: differences according to age at disease onset . *Neuroepidemiology* **10**:103-104.

TABELLA 1**FAMILIARITA' PER MALATTIA DI PARKINSON
(studi caso-controllo)**

Autore	Nazione	Casi (n.)	Controlli (n.)	Odds ratio	IC95%
Semchuck e coll., 1993	Canada	128	256	2,40	1,00-5,40
Hubble e coll, 1993	U.S.A.	63	75	2,84	1,10-7,20
Butterfield e coll., 1993	U.S.A.	63	68	2,97	1,04-8,70
Payami e coll., 1994	U.S.A.	114	114	3,50	1,30-9,40
Bonifati e coll., 1995	Italia	100	100	4,95	2,00-11,90
Marder e coll., 1996	U.S.A.	233	1172	2,30	1,30-4,00
De Michele e coll., 1996	Italia	116	116	14,60	7,20-29,60
Elbaz e coll., 1999	Olanda, Italia, Spagna	175	481	3,20	1,60-6,60
Taylor e coll., 1999	U.S.A.	140	147	6,08	2,30-15,60
Rybicki e coll., 1999	U.S.A	144	464	4,20	2,30-7,60
Autere e coll., 2000	Finlandia	268	210	2,90	1,30-6,40

TABELLA 2**ASSOCIAZIONE TRA ESPOSIZIONE A PESTICIDI E MALATTIA DI PARKINSON
(studi caso-controllo)**

Autore	Nazione	Casi (n.)	Controlli (n.)	Odds ratio	IC95%
Ohlson e coll., 1981	Svezia	91	75	0,40	0,10-1,40
Ho e coll., 1989	Hong-Kong	35	105	3,60	1,10-12,90
Golbe e coll., 1990	U.S.A.	105	105	7,00	1,30-7,31
Koller e coll., 1990	U.S.A	150	150	1,10	0,65 –1,70
Zayed e coll., 1990	Canada	42	84	1,23	0,46-3,29
Wong e coll., 1991	U.S.A	38	38	1,00	0,37-2,71
Stern e coll., 1991	U.S.A	149	149	1,10	0,70-1,70
Semchuck e coll., 1992	Canada	130	260	2,25	1,27-3,99
Jimenez e coll., 1992	Spagna	128	256	1,34	0,83-2,18
Butterfield e coll., 1993	U.S.A	63	68	3,46	1,41-13,6
Hubble e coll., 1993	U.S.A	63	76	3,15	1,30-6,63
Hertzman e coll. 1994	Canada	127	245	2,32	1,10-4,88
Morano e coll. 1994	Spagna	74	148	1,73	0,95-31,5
Chaturvedi e coll. 1995	Canada	87	2070	1,81	0,92-3,36
Seidler e coll 1996	Germania	380	376	1,88	1,32-2,69
Liou e coll.1997	Taiwan	120	240	2,89	2,28-3,66
Menegon e coll., 1998	Australia	95	95	2,30	1,20-4,40
Gorell e coll., 1998	U.S.A.	144	464	4,10	1,37-12,24
Smargiassi e coll., 1998	Italia	86	86	1,15	0,22-1,75
Fall e coll., 1999	Svezia	113	263	2,80	0,90-8,70
Zorzon e coll., 2002	Italia	136	272	7,70	1,40-44,10

TABELLA 3

**ASSOCIAZIONE TRA ESPOSIZIONE A FUMO DI SIGARETTA E MALATTIA
DI PARKINSON
(studi caso-controllo)**

Autore	Nazione	Casi (n.)	Controlli (n.)	Odds ratio	IC95%
Nefzger e coll., 1968	U.S.A.	198	198	0,44	0,27-0,74
Kessler e coll., 1971	U.S.A.	468	468	0,64	0,48-0,86
Marttila e coll., 1980	Finlandia	443	443	0,74	0,55-1,00
Godwin-Austen e coll., 1982	U.S.A	383	383	0,56	0,38-0,82
Cazzato e coll., 1985	Italia	110	110	0,12	0,05-0,29
Rajput e coll., 1987	Canada	118	236	0,70	0,40-1,20
Hofman e coll., 1989	Olanda	86	172	0,60	0,30-1,00
Ngim e coll., 1989	Singapore	54	95	0,61	0,18-2,03
Ho e coll., 1989	Hong-Kong	35	105	0,60	0,20-1,30
Sasco e coll., 1990	U.S.A	96	384	0,97	0,57-1,70
Wechsler e coll. 1991	U.S.A	34	22	0,57	0,16-1,96
Stern e coll. 1991	U.S.A	149	149	0,50	0,30-0,90
Jimenez e coll.1992	Spagna	128	256	0,72	0,45-1,13
Wang e coll 1993	Cina	93	186	0,85	0,54-1,36
Semchuck e coll.1993	Canada	130	260	0,58	0,33-1,20
Mayeux e coll., 1994	U.S.A	285	416	0,80	0,50-1,50
Hellenbrand e coll., 1997	Germania	380	379	0,50	0,30-0,70
Tzourio e coll., 1997	5 paesi europei	193	579	1,10	0,70-1,80
Gorell e coll., 1999	U.S.A	144	464	0,58	0,42-0,81
Vanacore e coll., 2000	Italia	140	134	0,50	0,29-0,87